

**BEITRÄGE ZUR CHEMIE VON 3-ACYLTETRON-
UND 3- ENAMINTETRAMSÄUREN:
ERSTSYNTHESEN VON (*R*)-(+)-CAROLINSÄURE
UND CLADOSIN C**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) im Fach Chemie
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

vorgelegt von

DAVID LINDER

geboren in Freiburg i. Brsg.

Bayreuth 2017

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2014 bis Oktober 2017 in Bayreuth am Lehrstuhl *Organische Chemie I* unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am:	30.10.2017
Zulassung durch die Promotionskommission:	08.11.2017
Wissenschaftliches Kolloquium:	10.01.2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Peiffer

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert	(Gutachter)
Prof. Dr. Carlo Unverzagt	(Gutachter)
Prof. Dr. Peter Strohmriegl	(Vorsitz)
Prof. Dr. Josef Breu	

Für meine Frau Débora

*„Die Wissenschaft hat keine moralische Dimension.
Sie ist wie ein Messer. Wenn man es einem Chirurgen und
einem Mörder gibt, gebraucht es jeder auf seine Weise.“*

WERNHER VON BRAUN

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ar	aromatisch
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
cat.	katalytisch
CoA	Coenzym A
d	Duplett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMB	2,4-Dimethoxybenzyl
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
EDG	<i>electron donating group</i>
Enz	Enzym
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
EWG	<i>electron withdrawing group</i>
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung

Abkürzungsverzeichnis

M	molar
Me	Methyl
Ms	Mesyl
MTPA	α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylelessigsäure
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NRPS	nonribosomale Peptid-Synthetase
PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
Ph	Phenyl
PHB	Poly-(<i>R</i>)-3-hydroxybuttersäure
PKS	Polyketid-Synthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
q	Quartett
quin.	Quintett
<i>reflux</i>	unter Siedehitze gerührt
R_f	Retentionsfaktor
<i>RP</i>	<i>reversed phase</i>
RT	Raumtemperatur (~25 °C)
s	Singulett
sex.	Sextett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCCA	Trichloroisocyanursäure
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tos	Tosyl
üN	über Nacht

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IX
------------------------------------	-----------

Inhaltsverzeichnis	XI
---------------------------------	-----------

1 Allgemeiner Teil	1
---------------------------------	----------

1.1	Einleitung	1
1.2	Zielsetzung	3
1.3	Tetron- und Tetransäuren	4
1.3.1	Allgemeines	4
1.3.2	Biosynthese	5
1.3.3	Chemische Eigenschaften von 3-Acyltetron- und Tetransäuren	5
1.3.4	Beispiele natürlicher Tetronsäuren	7
1.3.5	Beispiele natürlicher Tetransäuren	8
1.4	(<i>R</i>)-(+)-Carolinsäure (1)	9
1.4.1	Struktur, Eigenschaften und Biosynthese	9
1.4.2	Synthese von (\pm)-Carolinsäure nach LEY <i>et al.</i>	11
1.5	Cladosin C (2)	12
1.5.1	Struktur, Eigenschaften und Biosynthese	12
1.5.2	3-Enamintetransäuren – Stand der Forschung	14
1.6	Synthese von 3-Acyltetron- und Tetransäuren	18
1.6.1	Dominosynthese nach SCHOBERT <i>et al.</i>	19
1.6.2	Meldrumsäuremethode nach JOUIN <i>et al.</i>	20
1.6.3	Nachträgliche Acylierung von freien Tetron-/Tetransäuren	20
1.6.4	Darstellung von 3-Acyltetransäuren nach LEY <i>et al.</i>	22

2 Spezieller Teil	25
--------------------------------	-----------

2.1	Totalsynthese von (<i>R</i>)-(+)-Carolinsäure (1)	25
2.1.1	Retrosynthese von (<i>R</i>)-(+)-Carolinsäure (1)	25
2.1.2	Synthese des Tetronsäurebausteins 99	26
2.1.3	Synthese des Aldehydbausteins 100	28

2.1.4	Verknüpfung der Bausteine 99 und 100 mittels WITTIG-Olefinierung	30
2.1.5	Hydrierung der Naturstoffvorstufe Olefin 108	32
2.1.6	Versuche zur Aufreinigung des Naturstoffs und neue Synthese- strategie	35
2.1.7	Synthese des neuen Aldehydbausteins 114	38
2.1.8	Darstellung von (<i>R</i>)-(+)-Carolinsäure (1) ausgehend von Ylid 99 und <i>tert</i> -Butylglyoxylat (114)	41
2.2	Totalsynthese von Cladosin C (2)	45
2.2.1	Erster retrosynthetischer Ansatz für Cladosin C (2)	45
2.2.2	Synthese des Aldehydbausteins 122	46
2.2.3	Synthese von geschütztem Dehydrovalin 132	49
2.2.4	Versuche zur Darstellung der freien Tetramsäure ausgehend von Dehydrovalin-Derivaten.....	57
2.2.5	Neuer retrosynthetischer Ansatz nach LEY <i>et al.</i>	60
2.2.6	Darstellung des β -Keto-Thioesters 155	61
2.2.7	Aminolyse zur Darstellung des β -Ketoamids 153	63
2.2.8	DIECKMANN-Zyklisierung des β -Ketoamids 157 zur 3-Acyltetramsäure ..	65
2.2.9	Entschützung und Aminierung zur 3-Enamintetramsäure	70
	Cladosin C (2)	70
3	Ausblick	79
3.1	Synthese von Cladosin D.....	79
3.2	Synthese von Cladosin A, B, F und G	80
4	Zusammenfassung / Summary	83
5	Experimenteller Teil	97
5.1	Materialien und Methoden.....	97
5.2	Synthesevorschriften	99
5.2.1	(<i>S</i>)-Benzyl-2-hydroxypropionat (<i>S</i> - 103)	99
5.2.2	(<i>R</i>)-Benzyl-2-trifluoroacetopropionat (104).....	100
5.2.3	(<i>R</i>)- Benzyl-2-hydroxypropionat (<i>R</i> - 103)	101
5.2.4	(<i>R</i>)-Benzyloxy-5-methylfuran-2(5 <i>H</i>)-on (105)	102
5.2.5	(<i>R</i>)-4-Hydroxy-5-methylfuran-2(5 <i>H</i>)-on (106).....	103
5.2.6	(<i>R</i>)-3-Acetyl-(triphenylphosphoranyliden)-5-methylfuran- 2,4(5 <i>H</i>)-dion (99)	104

5.2.7	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-Dibenzyl-2,3-dihydroxytartrat (107).....	106
5.2.8	Benzyl-2-oxoacetat (100)	107
5.2.9	(5 <i>R</i>)-3-[(<i>E</i>)-1'-hydroxy-2'-benzylacrylat]-5-methyl-furan- 2,4(5 <i>H</i>)-dion (108)	108
5.2.10	Dimethylfumarat (119)	110
5.2.11	Di- <i>tert</i> -butylfumarat (118)	111
5.2.12	Di- <i>tert</i> -butyltartrat (115)	112
5.2.13	<i>tert</i> -Butyl-2-oxoacetat (114)	113
5.2.14	(<i>R</i>)-3-[3'-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-prop-(2' <i>E</i>)-enoyl]-5-methyl- tetronsäure (113)	114
5.2.15	(<i>R</i>)-3-[3'-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-propanoyl]-5-methyl- tetronsäure (112)	115
5.2.16	(<i>R</i>)-(+)-Carolinsäure (1)	116
5.2.17	(<i>R</i>)-Ethyl-3-hydroxybutyrat (<i>R</i> - 126)	117
5.2.18	(<i>R</i>)-Ethyl-3-mesyloxybutyrat (128)	118
5.2.19	(<i>S</i>)-Ethyl-3-hydroxybutyrat (<i>S</i> - 126)	119
5.2.20	(<i>R</i>)-Ethyl-3-[(<i>R</i>)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy]- butyrat (<i>R,R</i> - 129)	120
5.2.21	(<i>S</i>)-Ethyl-3-[(<i>R</i>)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy]- butyrat (<i>R,S</i> - 129)	121
5.2.22	(<i>S</i>)-Ethyl-3-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-butyrat (130)	122
5.2.23	(<i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-butanal (131)	123
5.2.24	L- <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxocarbonyl)-valinmethylester (133)	124
5.2.25	L- <i>N</i> -Chloro- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxocarbonyl)-valinmethylester (135)	125
5.2.26	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxocarbonyl)-dehydrovalinmethylester (136)	126
5.2.27	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxocarbonyl)-dehydrovalin (132)	127
5.2.28	Dehydrovalinmethylester-Hydrochlorid (152 × HCl)	128
5.2.29	<i>S-tert</i> -Butyl-4-bromo-3-oxobutanthioat (93)	129
5.2.30	<i>S-tert</i> -Butyl-4-diethoxyphosphoryl-3-oxobutanthioat (94)	130
5.2.31	<i>S-tert</i> -Butyl (<i>S,E</i>)-7-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-3-oxooct-4- enthioat (155)	131
5.2.32	(<i>S,E</i>)- <i>N</i> -[7-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-3-oxooct-4-enoyl]-dehydro- valinmethylester (157)	133
5.2.33	L- <i>N</i> -(2,4-Dimethoxybenzyl)-valinmethylester (160)	135

5.2.34	(<i>S,S,E</i>)- <i>N</i> -[7-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-1,3-dioxooct-4-en]- <i>N</i> -(2,4-dimethoxybenzyl)-valinmethylester (164)	136
5.2.35	(<i>S,Z</i>)-3-[(<i>S,E</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-hex-2-enoyl]- <i>N</i> -(2,4-dimethoxybenzyl)-5-isopropylpyrrolidin-2,4-dion (165).....	137
5.2.36	3-[(<i>S,E</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-hex-2-enoyl]-5-(propan-2-yliden)-pyrrolidin-2,4-dion (159)	139
5.2.37	(<i>S,E</i>)- <i>N</i> -[7-Hydroxy-3-oxooct-4-enoyl]-dehydrovalin- methylester (170).....	140
5.2.38	3-[(<i>S,E</i>)-5-Hydroxyhex-2-enoyl]-5-(propan-2-yliden)-pyrrolidin- 2,4-dion (158).....	141
5.2.39	Cladosin C (2)	142
6	Literatur	145
7	Veröffentlichungen	149
7.1	A Short Synthesis of the Mould Metabolite (<i>R</i>)-(+)-Carolinic Acid from (<i>S</i>)-Lactic Acid.....	150
7.2	Synthesis of the fungus metabolite cladosin C	155
	Danksagung	161
	(Eidesstattliche) Versicherung und Erklärungen.....	163

BEITRÄGE ZUR CHEMIE VON 3-ACYLTETRON- UND 3- ENAMINTETRAMSÄUREN:

ERSTSYNTHESEN VON (R)-(+)-CAROLINSÄURE UND CLADOSIN C

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

„*Naturstoffe* im engeren Sinn sind organische Stoffe natürlichen Ursprungs.“^[1] Es sind Verbindungen, welche von natürlichen Organismen (Mikroorganismen, Pflanzen, Pilzen, Insekten bis hin zu Säugetieren) im Laufe der Evolution über Jahrtausende für biologische Funktionen gebildet worden sind. Einerseits können es Abfallprodukte des Stoffwechsels wie z.B. CO₂ sein, andererseits können es Substanzen des Sekundärmetabolismus sein, die im Laufe der Zeit entwickelt wurden, um dem jeweiligen Lebewesen seine Existenz und Artenerhaltung zu sichern. Aufgrund des ständigen Selektionsdrucks ist die Natur auf die Entwicklung von natürlichen Systemen, welche den verschiedenen Lebensformen einen Vorteil in diesem Überlebenskampf verschaffen, angewiesen. Somit sind die unterschiedlichen Organismen mit den unterschiedlichsten Strategien ausgestattet. Die Einen haben beispielsweise Toxine zur Verteidigung vor Fressfeinden entwickelt, die Anderen Toxine zur aktiven Beutejagd. Die Substanzen können einfache oder auch sehr komplexe Strukturen aufweisen. Dies können Alkaloide, Steroide, Proteine, Peptide, Glykoside, biogene Amine oder Heterozyklen sein. Oft greifen sie das Herz-Kreislaufsystem oder das zentrale Nervensystem an. In der Regel unterscheidet man zwischen Herzgifte, Blutgifte, Muskelgifte, Nervengifte etc.^{[2],[3],[4]}

Das Gift der Schwarzen Mamba (*Dendroaspis polylepis*) beispielsweise enthält Neurotoxine, welche die Beute töten, aber auch Cytotoxine, die der Schlange durch gewebszerstörende Enzyme bei der Verdauung helfen.^[5]

Diese Bioaktivität kann der Gesundheit des Menschen bei Kontakt mit den jeweiligen Lebewesen schaden, wenn man an gewisse Pflanzen (Wunderbaum *Ricinus communis*) und Pilze (Fliegenpilz *Amanita muscaria*) oder auch an andere Tiere denkt (Spinnen *Cortalus*, Skorpione *Scorpiones*). Jedoch hat uns die Natur selbst „noch immer ... die besten Waffen in die Hand gegeben, sie dort zu bekämpfen, wo sie uns schadet“.^[6] So verursacht z.B. das stark wirkende neurotoxische Steroid-Alkaloid Batrachotoxin des südamerikanischen Pfeilgiftfrosches (*Phyllobates terribilis*) bei oraler Aufnahme Lähmungserscheinungen, da die Membran spezifisch verändert wird, so dass die spannungsabhängigen Natriumkanäle irreversibel offen gehalten werden und es zu einer Depolarisierung der Membran kommt, wodurch die Nervenzellen ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Dieser Vorgang kann jedoch von dem Giftstoff Tetrodotoxin, welcher in den Eingeweiden vieler Kugelfische *Tetraodontidae* vorkommt, verhindert werden und umgekehrt die Natriumporen wieder schließen und so als Antagonist wirken.^{[2],[6],[7]}

Auf diese Weise können eine Vielzahl der Naturstoffe in der Heilkunde eingesetzt werden, was eine bereits jahrhundertealte Tradition hat. Sie können direkt als Arzneistoffe in der Medizin verwendet werden, zu semi-synthetischen Derivaten modifiziert werden, wodurch die Wirkung erhöht und die Nebenwirkungen reduziert werden können, oder als Leitstruktur für die Arzneimittelforschung zukünftiger Pharmaka dienen. Auf Grund ihrer Vielfältigkeit haben diese Wirkstoffe auch die unterschiedlichsten Targets.^[8]

Wie bereits erwähnt, produziert eine Vielzahl an unterschiedlichen Organismen Naturstoffe, welche für therapeutische Zwecke in der Humanmedizin eingesetzt werden. So kann Daptomycin (Antibiotikum), das als der zurzeit stärkste bakterizide Wirkstoff gilt, aus dem Mikroorganismus *Streptomyces roseosporus* erhalten werden. Hauptsächlich wird es bei Haut- und Weichteilinfektionen mit grampositiven Problemkeimen eingesetzt. Ein Vertreter der pflanzlichen Wirkstoffe, welcher in der Behandlung spezieller Formen der Herzinsuffizienz eingesetzt wird, ist Digoxin, das aus Fingerhut-Arten *Digitalis spec.* isoliert werden kann. Als bekanntester natürlicher Wirkstoff im Bereich Analgetika gilt sicherlich Morphin, welches im Schlafmohn *Papaver somniferum* vorkommt. Bei Patienten, bei denen selbst dieses hochpotente Medikament nicht mehr hilft, kann das Gift ω -Conotoxin der Kegelschnecke *Conus purpurascens* zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden. Hierbei setzt sich ω -

Conotoxin an die Synapsen der Schmerzrezeptorzellen im Rückenmark, so dass das Schmerzsignal nicht mehr an das Gehirn weitergeleitet wird.^{[2],[8],[9]}

Da die Bioverfügbarkeit dieser Substanzen mengenmäßig ziemlich begrenzt ist, hat es sich die Forschung zum Ziel gemacht, Naturstoffe im Labor synthetisch darzustellen. Dadurch ist es möglich, eine größere Menge für weitere Zwecke, wie die Untersuchung der Wirkmechanismen oder die Synthese von Derivaten, herzustellen. Die Bioaktivität ist auf die geometrische Form und/oder die Funktionalität der Moleküle zurückzuführen. Neben Polypeptiden, aromatischen Stickstoffverbindungen und Steroiden als Grundgerüst können funktionelle Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Ketogruppen, Glykoside oder Heterozyklen am Wirkmechanismus beteiligt sein. Eine größere Stoffklasse der Heterozyklen, welche ein breites Wirkspektrum aufweisen, sind die Tetron- und Tetransäuren. Die breite Vielfältigkeit an Bioaktivität macht die Synthese und weitere Erforschung dieser Klasse äußerst interessant. Auf zwei Vertreter, **(R)-(+)-Carolinsäure** und **Cladosin C**, soll in der folgenden Arbeit weiter eingegangen werden.^{[2],[7],[10]}

1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die erstmalige Totalsynthese der enantiomerenreinen 3-Acyl-tetronsäure **(R)-(+)-Carolinsäure (1)** und der 3-Enamintetransäure Cladosin C (**2**). In der Literatur werden nur racemische Totalsynthesen von **1** beschrieben. **2** wurde laut Literatur noch nie synthetisch dargestellt.

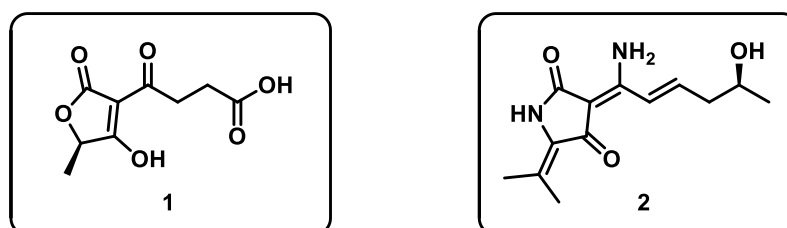


Abb.1. (R)-(+)-Carolinsäure (**1**) und Cladosin C (**2**).

1.3 Tetron- und Tetramsäuren

1.3.1 Allgemeines

Tetronsäuren sind, wie in Abbildung 2 dargestellt, fünfgliedrige *O*-Heterozyklen, welche in Position zwei und vier mit zwei Ketogruppen disubstituiert sind (Dihydrofuran-2,4-dion (**4**)). Bei Tetramsäuren ist lediglich der Sauerstoff durch eine Aminogruppe ersetzt (Pyrrolidin-2,4-dion (**6**)); sie sind somit das Stickstoffanalogon. Beide Verbindungsklassen liegen als Tautomere vor, wobei die Tetronsäuren bevorzugt die enolisierte 4-Hydroxybutenolid-Form (4-Hydroxy-2-(5*H*)-furanon (**3**)) und die Tetramsäuren die 2,4-Diketo-Form **6** bilden. Natürliche Tetron-/Tetramsäuren sind meist an der *C*-3-Position des Heterozyklus acyliert und weisen oft zusätzlich an der *C*-5-Position Reste auf. Der Rest ist in der Regel abhängig von den in die Biosynthese eingegangenden α -Hydroxysäuren für die Tetronsäuren und α -Aminosäuren für die Tetramsäuren (s. Kapitel 1.3.2).^[11]

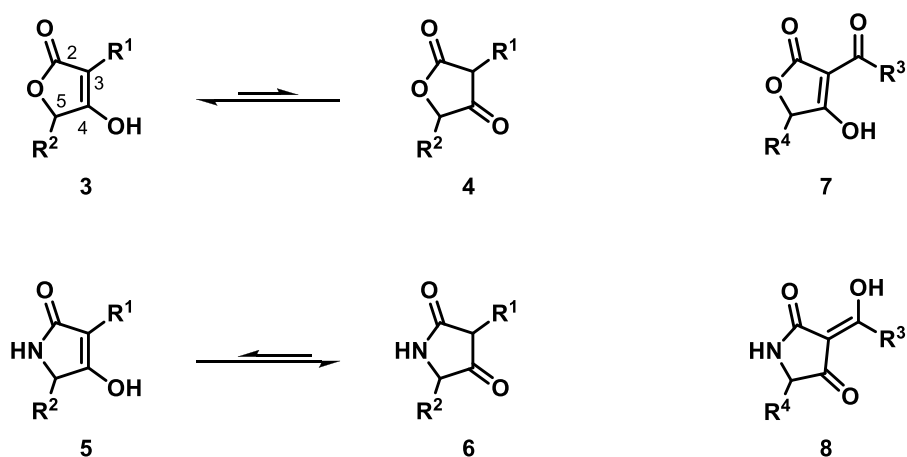


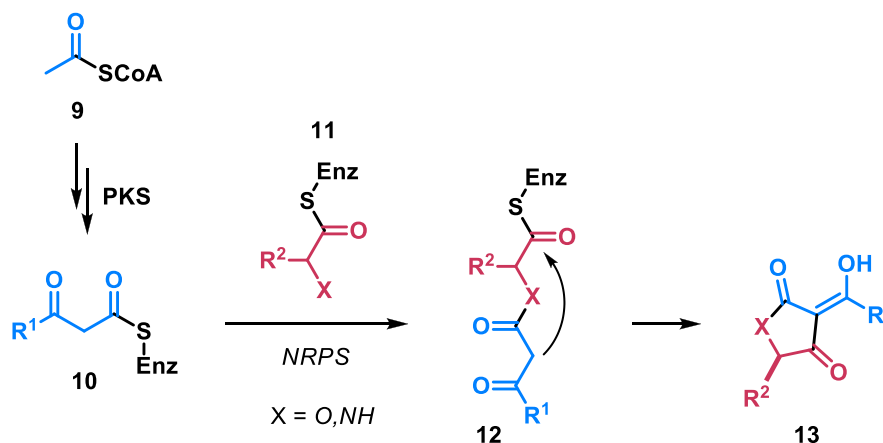
Abb.2. Tautomerie des Tetronsäuregrundgerüsts **3** und **4** und des Tetramsäuregrundgerüsts **5** und **6** sowie deren acylierte Formen **7** und **8**.

Inzwischen sind weit über 100 Vertreter der natürlich vorkommenden Tetronsäuren und deren 4-*O*-substituierten Derivate, die sogenannten Tetronate bekannt, welche aus den unterschiedlichsten Organismen wie Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten, marinen Schwämmen und höheren Pflanzen isoliert werden können. Ihr breites Wirkungsspektrum reicht von antibiotisch, antiviral, antineoplastisch über gerinnungshemmend bis hin zu zytotoxisch und Hemmung des Zellzyklus. Auch für die

Tetramsäuren ist eine Vielzahl von natürlichen Vertretern bekannt, welche ein ähnlich breites Wirkspektrum aufweisen, und wobei hier auch die Eigenschaft beobachtet wurde, dass sie schneller teilende Tumorzellen mehr schädigen als gesunde Zellen, was ihre potenzielle Anwendung für die Tumorthherapie interessant macht.^{[11],[12],[13],[14]}

1.3.2 Biosynthese

In Schema 1 ist die Biosynthese von Tetron-/Tetramsäuren dargestellt. 3-Acetyltetron-/ und Tetramsäuren sind typische hybride Sekundärmetabolite, welche aus Polyketiden und α -Hydroxy- bzw. α -Aminosäuren hervorgehen. Acetyl-CoA (**9**) wird mit Hilfe einer Polyketid-Synthase (PKS) zu einem Polyketid **10** umgesetzt. Dieses reagiert mittels einer nonribosomalen Peptid-Synthetase (NRPS) durch Abspaltung des Coenzym A mit dem entsprechenden Hydroxy-/Aminosäure-Precursor **11** zu **12** und zyklisiert schließlich enzymatisch oder spontan zur entsprechenden Tetron- oder Tetramsäure **13**. Aufgrund der verschiedenen α -Hydroxy- und α -Aminosäuren, aus denen sie gebildet werden, ergibt sich der Rest am C-5.^{[11],[12]}



Schema 1. Biosynthese von Tetron- und Tetramsäuren.

1.3.3 Chemische Eigenschaften von 3-Acyltetron- und Tetramsäuren

3-Acyltetron- und Tetramsäuren können theoretisch in neun verschiedenen Tautomeren vorliegen, wobei nur vier Formen in Lösung nachgewiesen werden können (Schema 2). Hierbei gehen die Paare **14a/14b** bzw. **15a/15b** und **14c/14d** bzw. **15c/15d** durch

Elektronenverschiebung schnell ineinander über, wohingegen der Übergang von **a/b** in **c/d** aufgrund der Rotation um eine C-C-Bindung langsamer ist. Je nach Lösungsmittel werden bestimmte Tautomere bevorzugt. So liegen Tetronsäuren in DMSO bevorzugt in der Tautomerenform **14a/14b** und in polaren Lösungsmittel wie Methanol als Tautomere **14c/14d** vor. STEYN *et al.* konnte zeigen, dass einfache Tetramsäuren sowohl in Lösung, als auch im kristallinen Zustand hauptsächlich in der *exo*-Enol-Form **15a** vorliegen. Je nach Rest an der C-5-Position kann sich dies ändern. *N*-acylierte 3-Acyltetramsäuren liegen überwiegend als **c**-Tautomer vor.^{[11],[12],[15]}

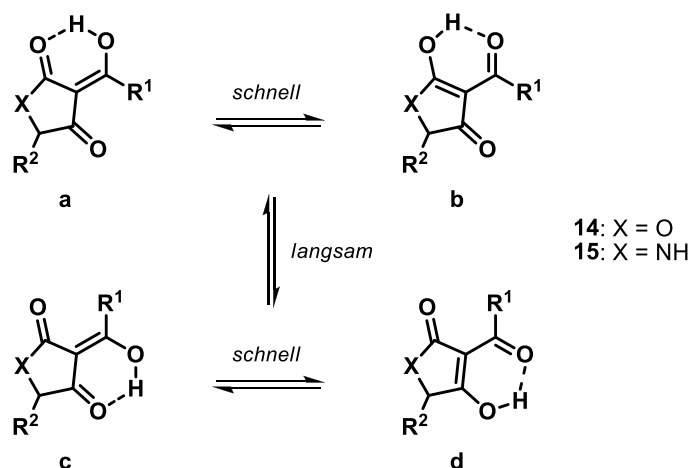


Abb.3. Tautomeres Verhalten von 3-Acyltetron- und Tetramsäuren.

Durch diese geometrische Anordnung der 3-Acyltetron-/Tetramsäuren können die Sauerstoffatome Lewis-Säuren komplexieren (Abbildung 4). So wird das jeweilige Metallatom durch die 3-Acylfunktion und die C-2- bzw. C-4-Carbonylgruppe koordiniert. Dieser Chelateffekt ist für einige Tetron-/Tetramsäuren wichtig, da er Auswirkungen auf die Stabilität hat oder auch für den Transport durch die Zellmembran und anderes biologisches Gewebe bedeutend sein kann. Zusätzlich können 3-Acyltetron-/Tetramsäuren auch als Salz vorliegen.^{[11],[12]}

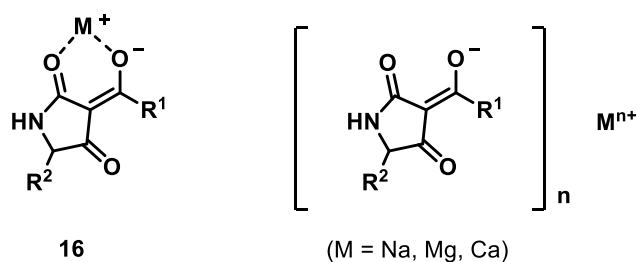


Abb.4. Chelat-Komplex und Salz von 3-Acyltetramsäuren **16**.

1.3.4 Beispiele natürlicher Tetronsäuren^[16]

Einerseits bilden die Tetronsäuren in bestimmten Naturstoffen den Hauptkörper, zum anderen sind sie Bestandteil viel komplexerer Moleküle, wie Makrolide oder Alkaloide. In Abbildung 5 sind die bekannten Vertreter L-Ascorbinsäure (**17**), besser bekannt als Vitamin C, oder Penicillansäure (**18**) gezeigt.^[17]

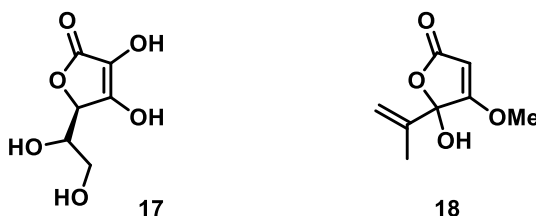


Abb.5. L-Ascorbinsäure (**17**) und Penicillansäure (**18**).

Ein komplexeres Beispiel ist in Abbildung 6 gezeigt, wobei es sich um die Klasse der Quartromicine **19** handelt. Dies sind 32-gliedrige makrozyklische Naturstoffe, bestehend aus zwei symmetrischen Fragmenten, welche jeweils aus zwei Spirotetronsäuren aufgebaut sind und im Fall von Quartromicin A3 (**19a**) zusätzlich Sacharidreste tragen. Quartromicine besitzen Aktivität gegen *Herpes-simplex*-Viren Typ 1, Influenza und HIV.^[18]

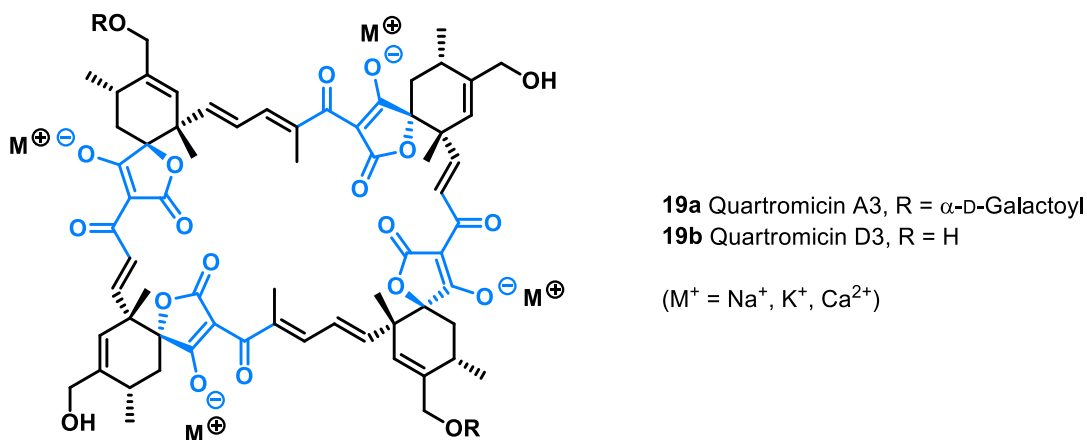


Abb.6. Quartromicin A3 (**19a**) und D3 (**19b**) mit 3-Acyltetronsäureeinheit (blau).

1.3.5 Beispiele natürlicher Tetramsäuren

Auch Tetramsäuren kommen in unterschiedlichster Form vor. So ist beispielsweise Macrocidin A (**20**) ein 17-gliedriger Tyrosin-abgeleiteter Makrozyklus, der 2003 erstmals von GRAUPNER *et al.* beschrieben wurde. Aus erkrankten kanadischen Disteln, welche in unterschiedlichen geographischen Regionen wachsen, wurden Feldisolate von *Phoma macrostoma* erhalten. Die erkrankten Pflanzen zeigten Symptome von Chlorose, ein durch Chlorophyllmangel bedingtes Krankheitssymptom. In Isolaten, welche in flüssigen Kulturen gezüchtet wurden, entdeckte man phytotoxische Metabolite, welche auch bei Laubbäumen die oben genannten Symptome herbeiführen. So ist diese Substanzklasse interessant für die Entwicklung neuartiger Herbizide.^{[19],[20]}

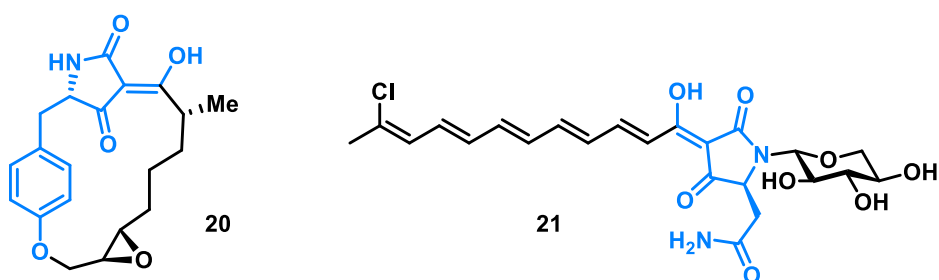


Abb.7. Macrocidin A (**20**) und Aurantiosid G (**21**) mit Aminosäure-abgeleiteten 3-Acyltetramsäureeinheiten (blau).

Ein weiteres Beispiel ist Aurantiosid G (**21**). Dieser Naturstoff ist eine Asparagin-abgeleitete *N*-glykosylierte Tetramsäure, die 2004 von RATNAYAKE *et al.* aus dem Steinschwamm *Theonella swinhoei* in Papua-Neuguinea isoliert wurde. Es zeigt inhibitorische Wirkung gegen den Hefepilz *Candida albicans* im Mikrogrammbereich. Beide Naturstoffe wurden am Lehrstuhl für *Organische Chemie I* an der Universität Bayreuth strukturell untersucht und totalsynthetisch dargestellt.^{[21],[22]}

1.4 (R)-(+)-Carolinsäure (1)

1.4.1 Struktur, Eigenschaften und Biosynthese

In den 1930er Jahren entdeckte CHARLES in verschimmeltem, italienischem Mais die neuartige Pinselschimmelspezies *Penicillium charlesii* G. SMITH. Dieser produziert aus dem Monosaccharid Glukose Polygalactose, Polymannose und einige organische Säuren, welche damals noch nicht als bekannt galten. Darunter befanden sich die Carolinsäure (1) und deren reduzierte Form, die Carolsäure (22). Diese beiden Säuren konnten als die Hauptkomponenten des Isolats bestimmt werden. Zusätzlich wurden in mäßigen Ausbeuten noch weitere strukturverwandte Substanzen isoliert, u.a. Carlsäure (23) und Carlossäure (24). Im Jahre 1934 konnte bereits CLUTTERBUCK *et al.* aufgrund von Hydrolyse und Reduktion, deren Absorptionsspektren und einiger weiterer Untersuchungen, wie Farbreaktionen, Verfallsprodukte und Reaktionen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und Diazomethan etc., die Strukturen dieser vier Verbindungen aufklären.^{[23],[24]}

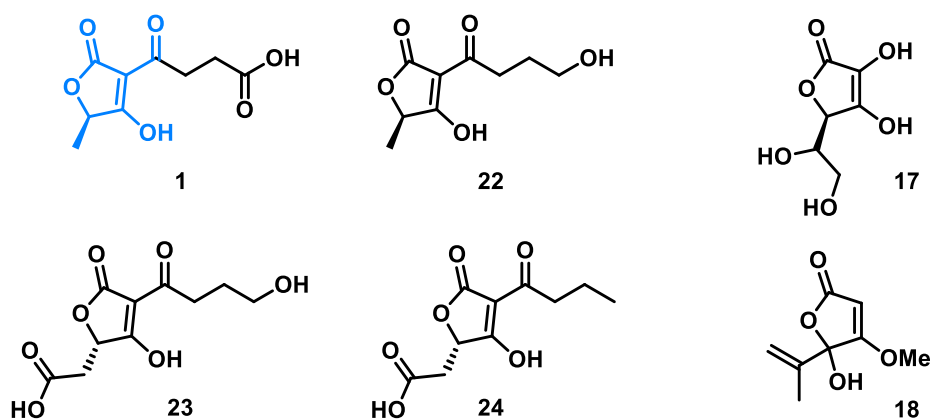
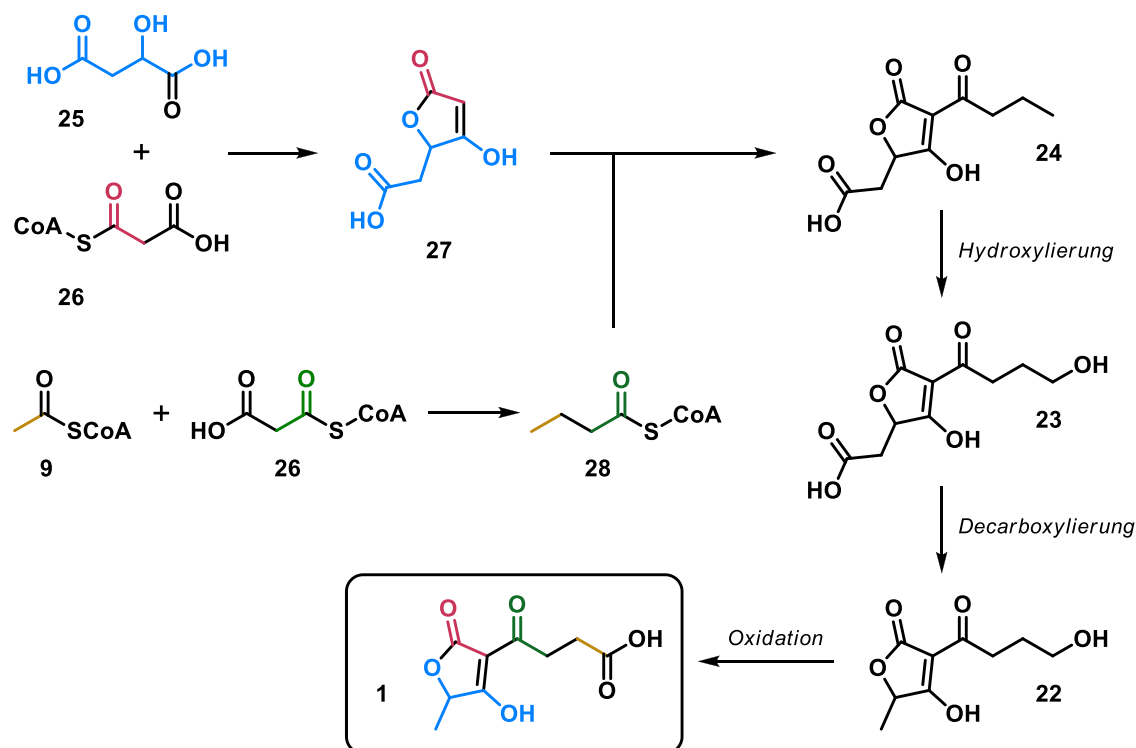


Abb.8. Strukturformeln von Carolinsäure (1), Carolsäure (22), Carlsäure (23) und Carlossäure (24) mit 3-Acetyltetronsäuregerüst (blau).

1 und 22 sind sogenannte 3-acylierte γ -Methyltetronsäuren und weisen eine strukturelle Beziehung zu L-Ascorbinsäure (17) auf. Untersuchungen zeigten, dass sie als Precursor von Penicillansäure (18) in der Biosynthese eine wichtige Rolle spielen. Für (R)-(+)-Carolinsäure wurde jedoch in der Literatur bis heute keine biologische Aktivität erwähnt. 1961 beschrieb BENTLEY *et al.* eine mögliche Biosynthese dieser

1.4 (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

Substanzgruppe, wie sie in Schema 2 gezeigt ist. Durch die Reaktion von Äpfelsäure (**25**) mit Malonyl-CoA (**26**) bildet sich der Tetronsäurering **27**. Dieser reagiert weiter mit dem aus Acetyl-CoA (**9**) und Malonyl-CoA (**26**) gebildeten Butyryl-CoA (**28**) zu Carlossäure (**24**). Durch Hydroxylierung entsteht die Carlsäure (**23**), welche sich durch Decarboxylierung in die Carolsäure (**22**) umwandelt. Abschließend geht diese durch Oxidation in die Carolinsäure (**1**) über.^[25]

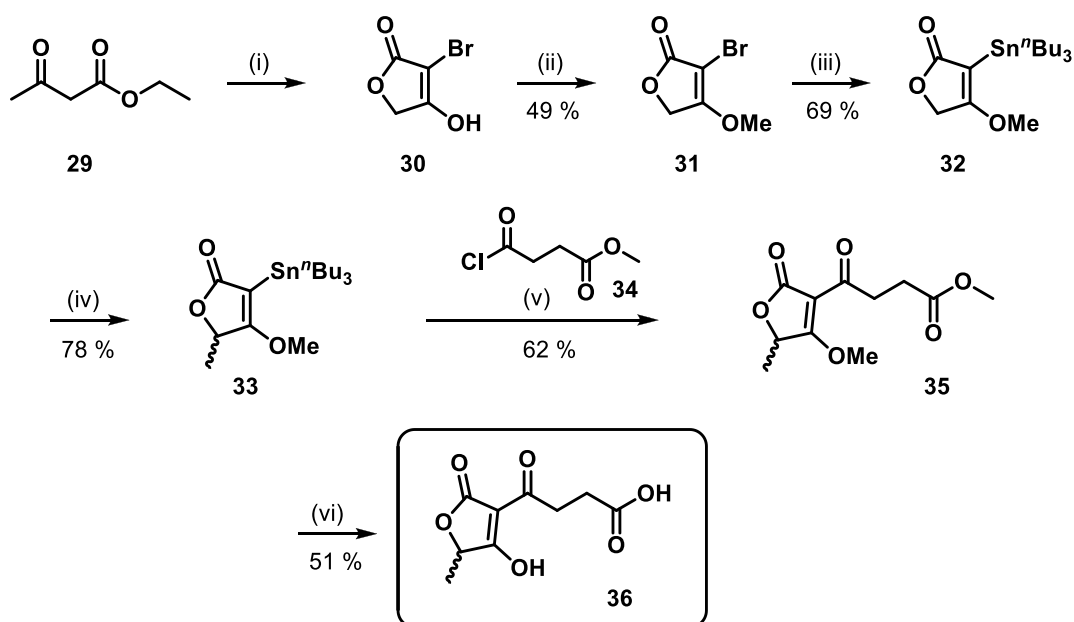


Schema 2. Postulierte Biosynthese von Carolinsäure (**1**) nach BENTLEY *et al.*

BOLL *et al.*^[26] konnte 1968 die absolute Konfiguration von **1** durch verschiedene Experimente bestimmen. Es konnte gezeigt werden, dass Carolinsäure *R*-konfiguriert ist. Bis heute sind nur wenige Synthesen dieses Naturstoffs bekannt. So wurde sowohl von BOLL als auch 1956 von HAYNES *et al.*^[27] und 1991 von LEY *et al.*^[28] nur die racemische (\pm)-Carolinsäure synthetisiert.

1.4.2 Synthese von (±)-Carolinsäure nach LEY *et al.*^[28]

Eine ausführliche Synthese von LEY *et al.* ist in Schema 3 gezeigt. Die α -Bromotetronsäure **30** wird ausgehend von Ethylacetoacetat (**29**) mit Brom, wie von KUMLER^[29] beschrieben, dargestellt. Anschließend wird die freie Hydroxygruppe mit Dimethylsulfat methyliert, so dass das Tetronat **31** erhalten wird. Durch einen Halogen-Metall-Austausch wird die *n*-Butylstannylgruppe eingeführt. Im nächsten Schritt wird C-5 von **32** mittels LDA deprotoniert, um über eine S_N2-Reaktion mit MeI zu methylieren und Tetronat **33** zu erhalten. Hierbei wird nicht auf die Stereochemie geachtet. Palladium-katalysiert erfolgt nun die 3-Acylierung mittels einer STILLE-Kupplung mit dem Säurechlorid **34** zur (±)-Dimethylcarolinsäure (**35**). Im letzten Schritt werden die beiden Methylgruppen an den Sauerstoffen mit 3M HCl entfernt, so dass (±)-Carolinsäure (**36**) vorliegt.



Schema 3. Synthese nach LEY. (i) Br₂, Et₂O, \bar{u} N, 0 °C; (ii) Na₂CO₃, Dimethylsulfat, Aceton, 2 h, *reflux*; (iii) Na⁺[nap]⁻, *n*-BuSnCl, THF, 16 h, -78 °C → RT; (iv) LDA, MeI, THF, 2 h, -78 °C → 0 °C; (v) **34**, *trans*-Bn(Cl)Pd(PPh₃)₂ (cat.), Dichlorethan, 16 h, 60 °C; (vi) 3 M HCl, 3 d, RT.

1.5 Cladosin C (2)

1.5.1 Struktur, Eigenschaften und Biosynthese

Cladosine sind 3-Enamintetransäuren, welche im Gegensatz zu den 3-Acyltetransäuren an der C-3-Position keinen Acylrest, sondern einen Enaminrest tragen. Inzwischen sind die Cladosine A-G bekannt, die aus dem in Sedimenten im pazifischen Ozean gefundenen Tiefseepilz *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3 isoliert und 2014 erstmals von WU *et al.* beschrieben wurden. Die Seitenkette besteht aus einer vorher noch nicht beschriebenen, linearen 6-(3)-Enamino-8,10-dihydroxytetraketid- (**37**, **38**, **41** und **42**) oder 6-Enamino-7-(8)-en-10-ol-Einheit (**2** und **39**). Das Tetransäurerüst ist ausgehend von L-Valin (**44**) aufgebaut. Cladosin A (**37**) bzw. Cladosin G (**42**) unterscheiden sich von ihren Epimeren Cladosin B (**38**) bzw. Cladosin F (**41**) ausschließlich im Stereozentrum (*S* bzw. *R*) am C-10. Das biogenetisch verwandte Cladosin E (**40**) hat eine hiervon abweichende Struktur.^{[30],[31]}

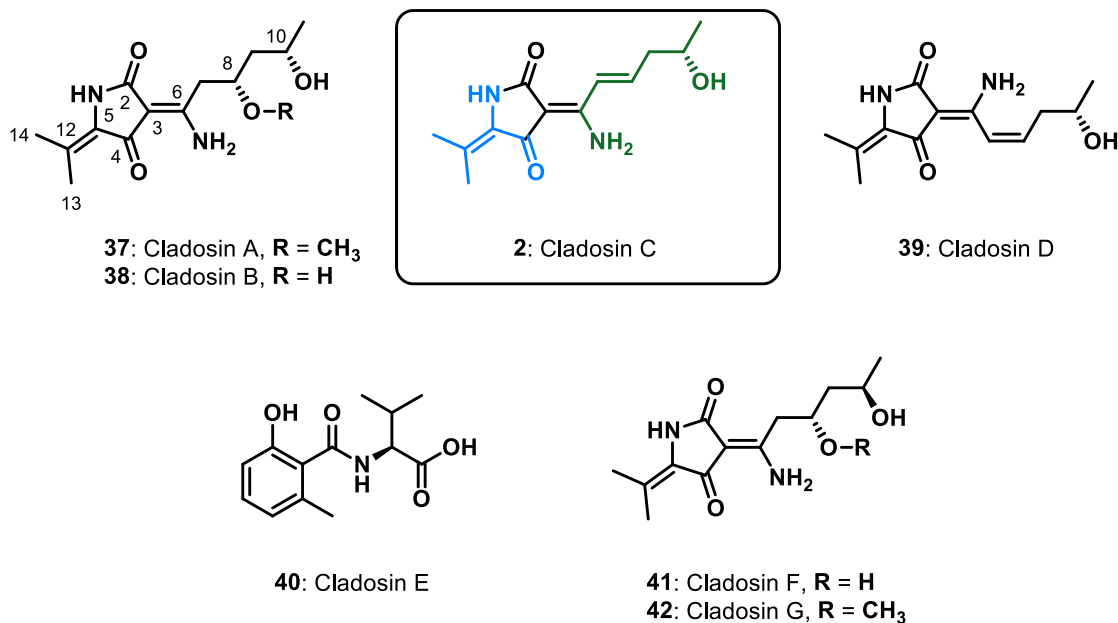


Abb.9. Cladosin A-G mit der Seitenkette (grün) und der von L-Valin (blau) abgeleiteten Aminosäure.

Cladosine liegen, wie in Abbildung 10 gezeigt, in ihrer natürlichen Form in zwei Konfigurationsisomeren vor. In Abbildung 9 ist die überwiegende Form des jeweiligen Cladosins gezeigt.

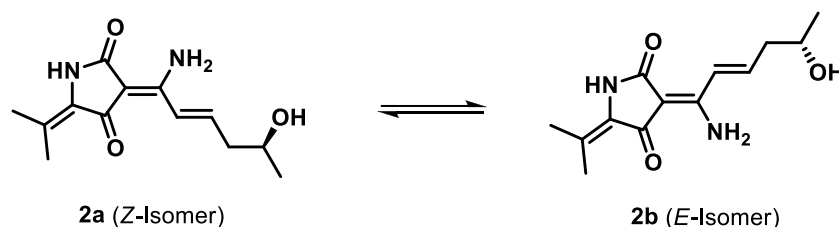
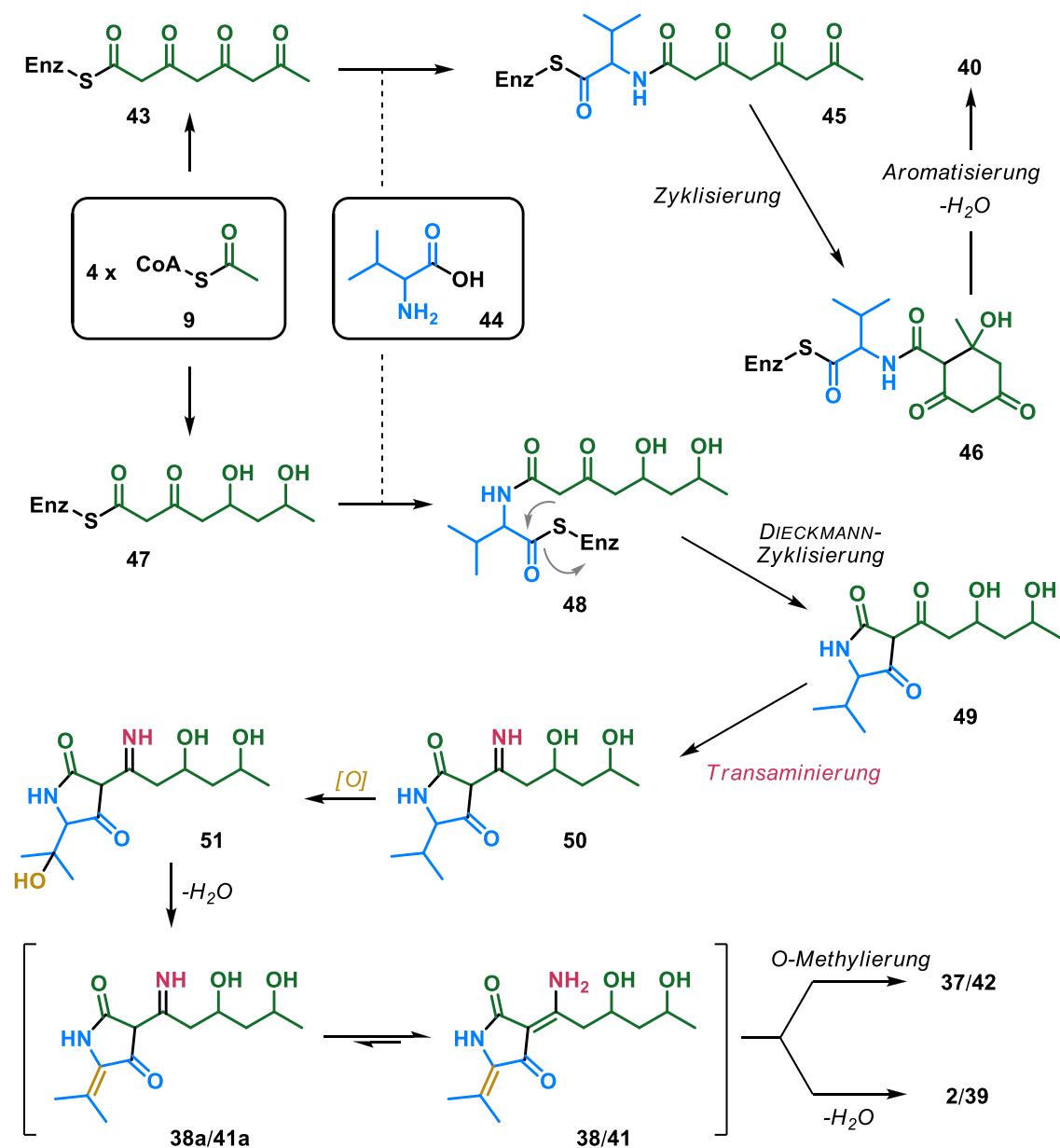


Abb.10. Konfigurationsisomere von Cladosin C (2).

Alle Cladosine wurden auf antivirale (A H1N1-Virus), antituberkuläre, antitumorale und antibakterielle Aktivität, sowie NF-κB-Hemmung getestet. Ausschließlich Cladosin C (**2**) zeigte mit $IC_{50} = 276 \mu M$ (Ribavarin als Positivkontrolle, $IC_{50} = 131 \mu M$) Aktivität gegen den A H1N1-Virus.^{[30],[31]}

Die von WU *et al.* postulierte Biosynthese der Cladosin-Tetramsäuren ist in Schema 4 gezeigt.^[30] Biosynthetisch wird Cladosin E (**40**) vermutlich aus Acetyl-CoA (**9**) und L-Valin (**44**) dargestellt. Mittels Polyketid-Synthasen (PKS) wird **9** zum Tetraketid **43** umgesetzt, welches mit aktiviertem L-Valin das Kondensationsprodukt **45** bildet. Dieses zyklisiert zu **46** und bildet durch Aromatisierung und unter Wasserabspaltung die 6-Methylsalicylsäure Cladosin E (**40**). Alle anderen Cladosine werden, wie von WU *et al.* vermutet, über eine lineare Tetraketideinheit **47** (ausgehend von Acetyl-CoA mittels PKS) und L-Valin dargestellt. Anfänglich bildet **47** mit aktiviertem L-Valin das Intermediat **48**. Dieses 1,3-Dion-5,7-diol-Konjugat bildet mittels DIECKMANN-Zyklisierung die Tetramsäure **49**, welche nach weiteren Transformationen, wie Transaminierung (\rightarrow **50**), Hydroxylierung (\rightarrow **51**) und Dehydratisierung in die Cladosine B (**38**) und F (**41**) übergeht. Durch *O*-Methylierung ergibt sich Cladosin A (**37**) bzw. G (**42**), wohingegen durch Dehydratisierung Cladosin C (**2**) bzw. D (**39**) gebildet werden.^[30]



Schema 4. Postulierte Biosynthese der Cladosine A-G nach WU *et al.*

1.5.2 3-Enamintetransäuren – Stand der Forschung

Cladosine sind in der Literatur bis heute die einzig beschriebenen, natürlichen, *N*-unsubstituierten 3-Enamintetramsäuren, welche vorher noch nie synthetisch dargestellt wurden. Der Begriff *N*-substituierte bzw. *N*-unsubstituierte Tetramsäuren bezieht sich im Folgenden jeweils auf den Stickstoff der Seitenkette, nicht auf den Stickstoff des Heterozyklus. Natürliche *N*-substituierte 3-Enamintetramsäuren sind auch

kaum bekannt. Fischerellin A (**52**) (Abb.11) ist ein Beispiel, welches antifungale und herbizide Aktivität aufweist.^[32]

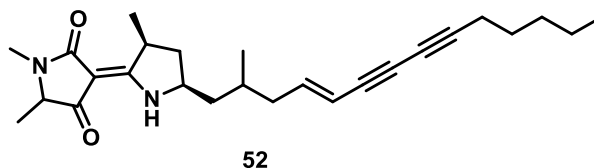
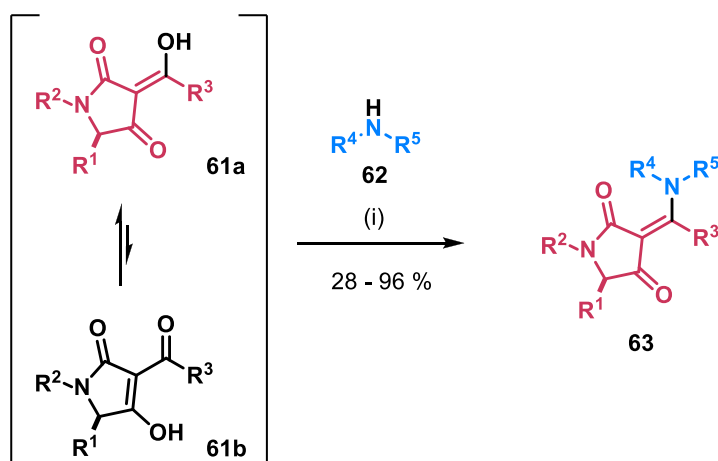


Abb.11. Struktur von Fischerellin A (**52**) - eine der wenigen natürlichen 3-Enamintetramsäuren.

MOLONEY *et al.* beschreibt 2013/2014 weit über 100 synthetisch dargestellte Enamintetramsäuren mit den unterschiedlichsten Substituenten, die anschließend auf Bioaktivität getestet wurden. Einige Beispiele sind in Abbildung 12 gezeigt. Hierbei wurde eine mäßige antibakterielle Wirkung gegen eine begrenzte Anzahl an Organismen beobachtet, welche auch stark abhängig von den Substituenten am Tetramsäurering ist. Im Gegensatz zu ihren 3-acylierten Analoga scheinen 3-Enamintetramsäuren eine andere Wirkungsweise zu besitzen und nur begrenzt für die weitere Wirkstoffforschung von Interesse zu sein.^{[32],[33]}

Alle 3-Enamintetramsäuren wurden durch einen nukleophilen Angriff mit primären oder sekundären Aminen dargestellt. Die 3-Acyltetramsäureedukte wurden mit 1,1 Äquivalenten des Amins versetzt und in der Siedehitze für jeweils vier Stunden erhitzt, so dass anschließend nach säulenchromatographischer Aufreinigung die entsprechenden 3-Enamintetramsäuren erhalten werden konnten (Schema 5).



Schema 5. Synthese von 3-Enamintetramsäuren **63** nach MOLONEY *et al.* (i) 1,1 eq NHR^4R^5 , Toluol, 4h, *reflux*.

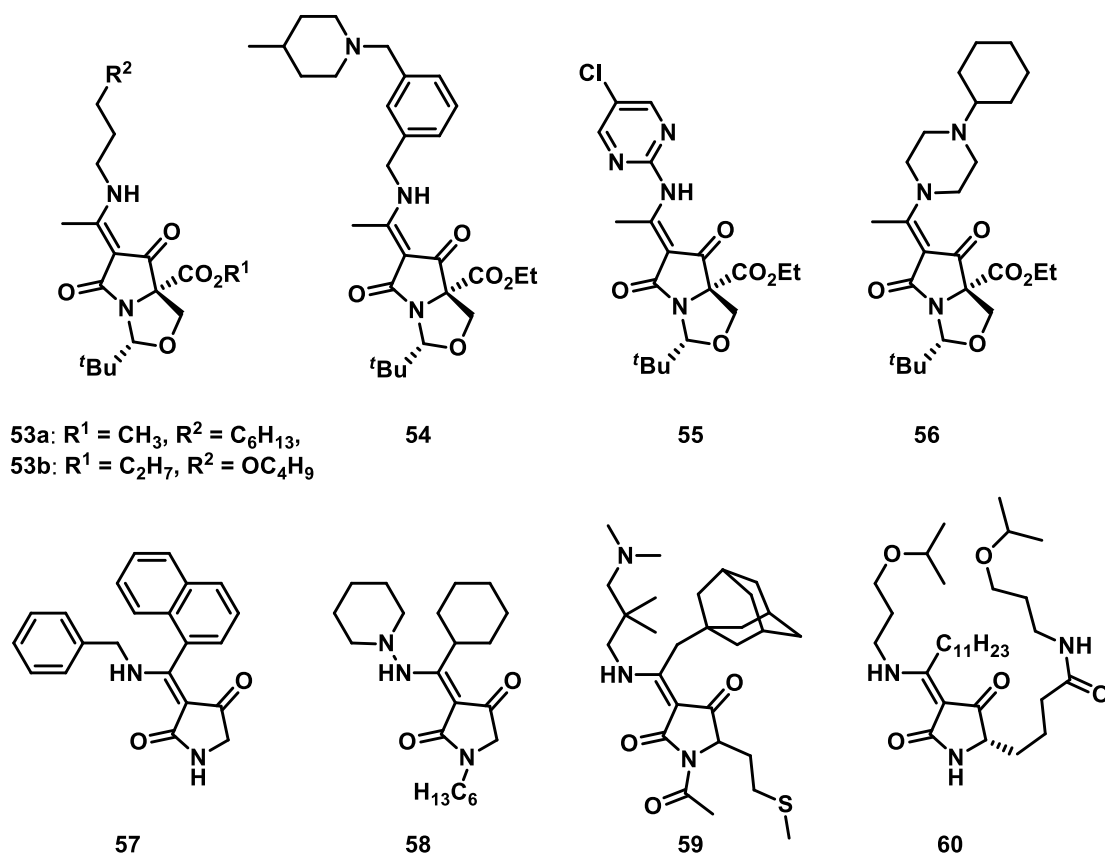
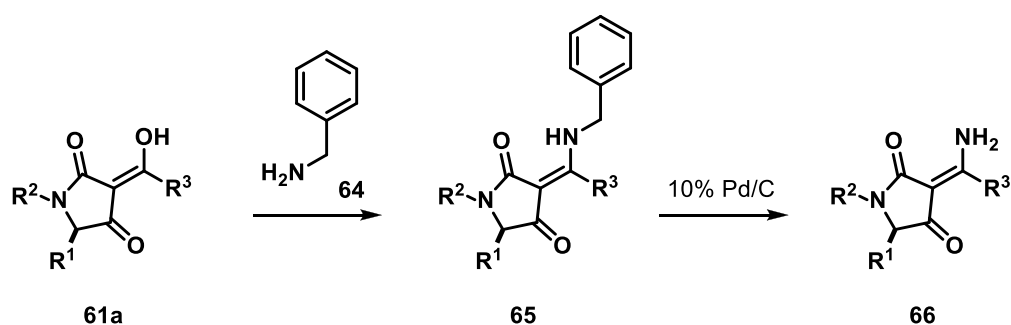


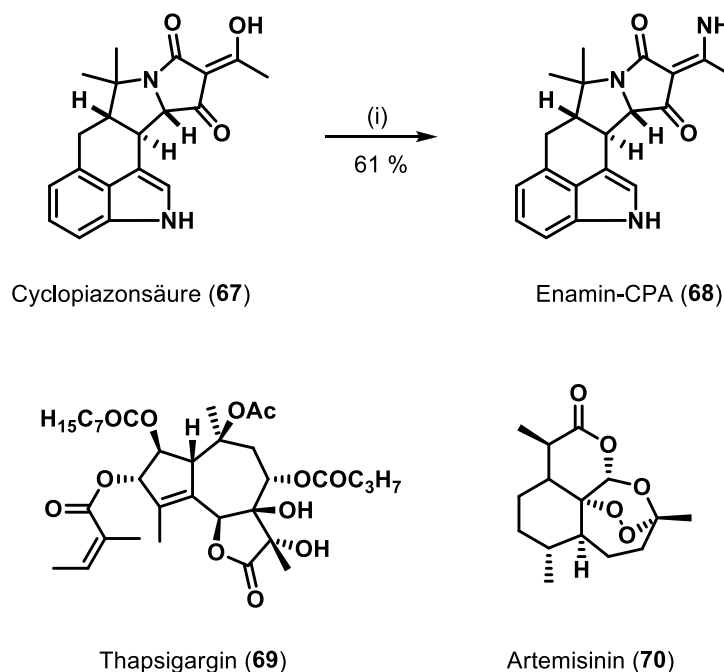
Abb.12. Beispiele von MOLONEY *et al.* synthetisch dargestellte 3-Enamintetramsäuren **53-60**.

3-Enamintetramsäuren, welche mit aliphatischen Resten *N*-substituiert sind, sind auf diese Weise zugänglich, wohingegen in der Literatur kaum Synthesen einer *N*-unsubstituierten 3-Enamintetramsäure beschrieben sind. MOLONEY *et al.* fand einen Zugang, indem die 3-Acyltetramsäuren **61** mit Benzylamin (**64**) umgesetzt und die so entstandenen 3-Enamintetramsäuren **65** mit Palladium auf Aktivkohle versetzt wurden. Auf diese Weise konnte das Hydrierungsprodukt **66** und somit eine unsubstituierte 3-Enamintetramsäure erhalten werden.^[34]



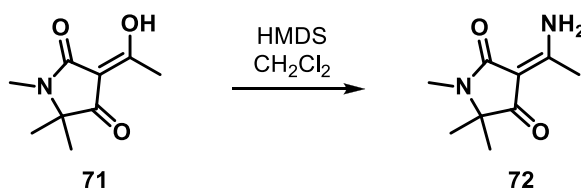
Scheme 6. Synthese von *N*-unsubstituierten 3-Enamintetramsäuren **66** nach MOLONEY *et al.*

SCHERKENBECK *et al.* konnte nach erfolgreicher asymmetrischer Totalsynthese des Indol-Alkaloids Cyclopiazonsäure (CPA, **67**), welches neben Thapsigargin (**69**) und Artemisinin (**70**) einer der wenigen bekannten Inhibitoren der sacro-/endoplasmatischen Retikulum- Ca^{2+} -ATPase (SERCA) ist, CPA zur 3-Enamintetramsäure **68** modifizieren (Schema 7). Jedoch zeigt **68** eine geringere inhibitorische Wirkung als **67**.^[35]



Schema 7. Darstellung von Enamino-Cyclopiazonsäure (**68**) aus CPA (**67**) nach SCHERKENBECK *et al.* und Strukturen von Thapsigargin (**69**) und Artemisinin (**70**). (i) NH_3 , Dioxan, 18 h, RT.

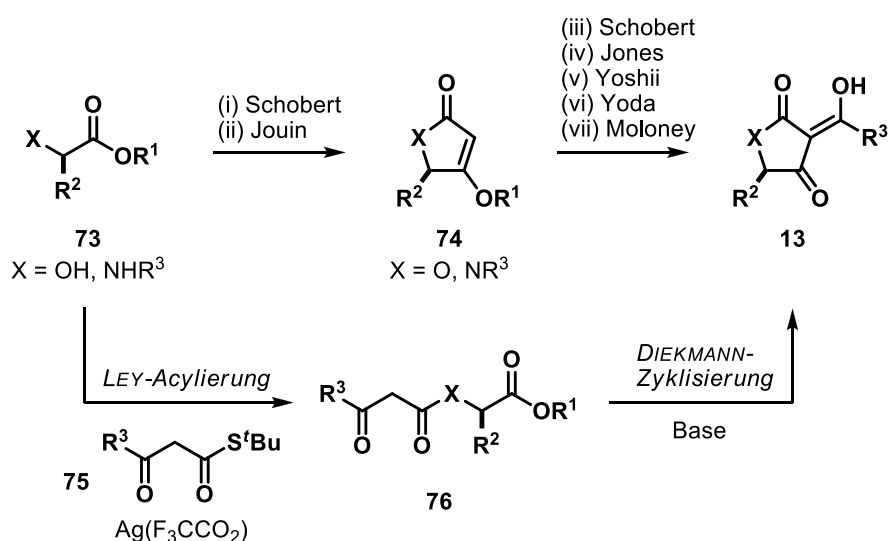
HENNING und GELBIN beschreiben, dass bei der Umsetzung von 3-Acyltetramsäuren mit Ammoniak ausschließlich das Ammoniumsalz erhalten werden kann, welches sich beim Erhitzen mit Toluol oder Ethanol wieder in die Ausgangsstoffe zersetzt. **72** hingegen kann bei der Umsetzung von **71** mit HMDS in CH_2Cl_2 in quantitativer Ausbeute erhalten werden.^[36]



Schema 8. Synthese der *N*-unsubstituierten 3-Enamintetramsäure **72** nach HENNING *et al.*

1.6 Synthese von 3-Acyltetron- und Tetramsäuren

Für die Darstellung von 3-Acyltetron-/Tetramsäuren sind zwischenzeitlich verschiedene Methoden bekannt. Diese lassen sich hauptsächlich in zwei verschiedene Vorgehensweisen gliedern. Einerseits werden ausgehend von den jeweiligen geschützten α -Hydroxy- und α -Aminosäuren **73** zunächst die freien Tetron-/Tetramsäuren **74** gebildet, welche dann anschließend an der C-3-Position acyliert werden können, um **13** zu erhalten. Zum anderen wird zuerst mittels eines Thioester **75** ein lineares, funktionalisiertes Grundgerüst **76** aufgebaut, welches erst zu Ende der Synthese zur 3-Acyltetron-/Tetramsäure **13** zyklisiert wird. In Schema 9 ist eine kurze Übersicht gezeigt.^{[11],[37],[38]}



Schema 9. Übersicht verschiedener Methoden zum Aufbau von 3-Acyltetron-/Tetramsäuren **13**.

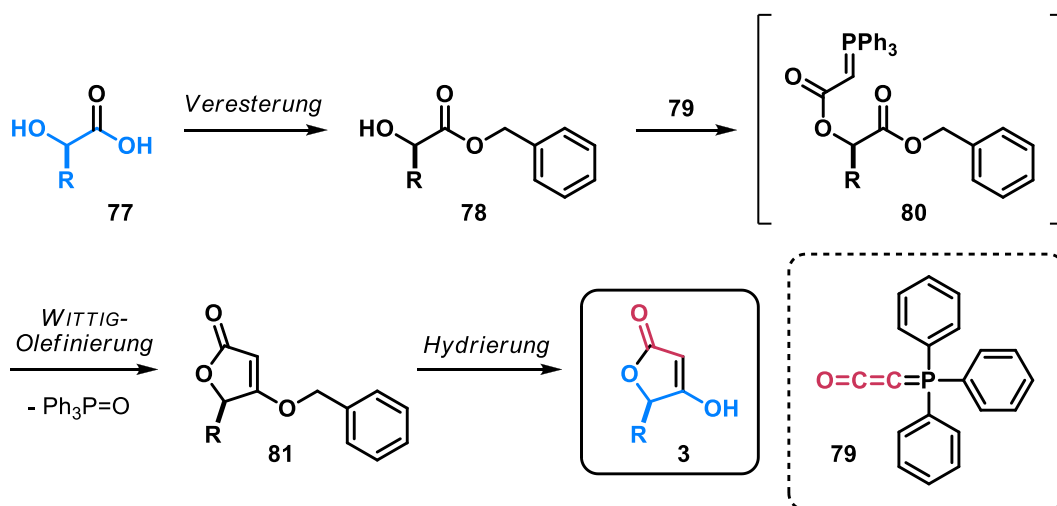
(i) Ph_3PCCO , Benzoesäure; (ii) $\text{R}^1 = \text{H}$, Meldrumsäure, Isopropenylchloroformat; (iii) 1. Ph_3PCCO ; 2. KO^tBu , R^3CHO ; (iv) R^3COCl , $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$; (v) $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$, DCC, DMAP, Et_3N ; (vi) $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$, DCC, DMAP, CaCl_2 ; (vii) 1. $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$, DCC, DMAP; 2. $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$, Et_3N .

In den folgenden Abschnitten sollen lediglich die Methoden, welche bei der Synthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) und Cladosin C (**2**) angewendet wurden, ausführlichere Erwähnung finden. In Abschnitt 1.6.1 und 1.6.2 wird auf die Darstellung der freien Tetron-/Tetramsäuren am Beispiel von Tetronsäuren über die Dominosynthese (1.6.1) und Tetramsäuren über die Meldrumsäuremethode (1.6.2) und anschließender

3-Acylierung (1.6.3) eingegangen. In Abschnitt 1.6.4 wird am Beispiel von Tetramsäuren die Synthese von 3-acylierten Tetramsäuren über Acylierung von modifizierten α -Aminosäuren mit anschließender Zyklisierung nach LEY *et al.* beschrieben.

1.6.1 Dominosynthese nach SCHOBERT *et al.*^[39]

SCHOBERT *et al.* entwickelte eine Domino-Additions-WITTIG-Olefinierung zum Aufbau von freien Tetronsäuren. Hierbei wird in der Regel aus einer α -Hydroxysäure **77** der Benzylester **78** gebildet, welcher anschließend mit Ketenylidentriphenylphosphoran (**79**) umgesetzt wird. Hierbei addiert die Hydroxygruppe an **79**, so dass sich das stabilisierte Ylid **80** bildet. Durch eine intramolekulare WITTIG-Reaktion tritt unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid eine Zyklisierung ein und es entsteht das Tetronat **81**, das durch Hydrierung in die freie Tetronsäure **3** überführt werden kann (Schema 10). Diese Reaktion ist mit *OH*-, *NH*-, *SH*- und *CH*-aziden Verbindungen möglich. Ylid **79** reagiert selbst nicht mit Carbonylverbindungen.^{[38],[39],[40]}

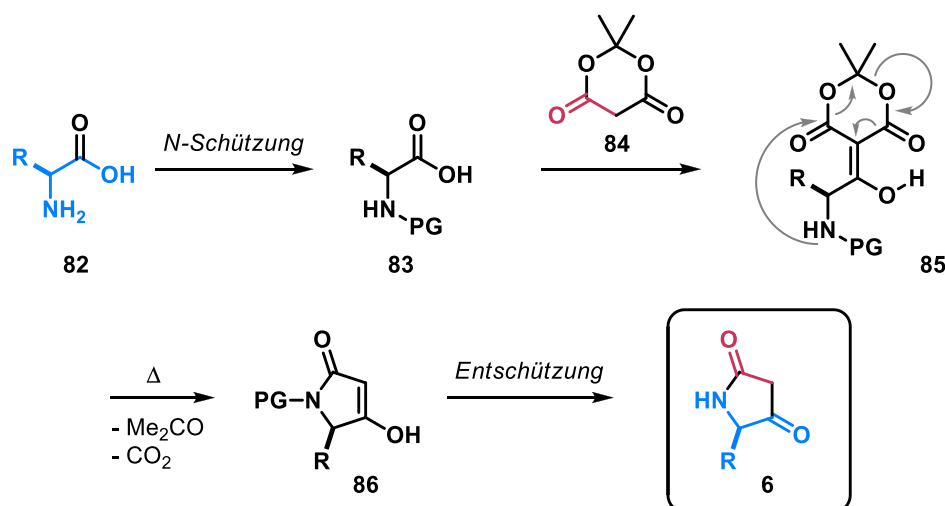


Schema 10. Dominosynthese von freien Tetronsäuren **3** nach SCHOBERT *et al.*

Da bei dieser milden Methode keine Basen eingesetzt werden, kann Racemisierung am C-5 verhindert werden und die Stereoinformation bleibt erhalten.

1.6.2 Meldrumsäuremethode nach JOUIN *et al.*^[41]

Eine weitere relativ milde Methode zur Darstellung von freien Tetramsäuren, welche die Racemisierung am C-5 vermeidet, ist die in Schema 11 dargestellte Methode nach JOUIN *et al.* mittels Meldrumsäure (**84**).^[41]



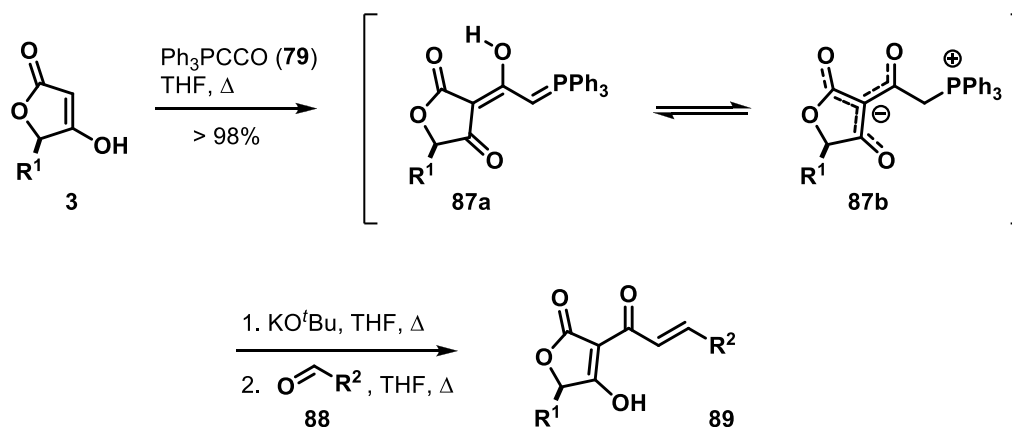
Schema 11. Darstellung von freien Tetramsäuren **6** mittels Meldrumsäuremethode nach JOUIN *et al.*

Eine α -Aminosäure **82** wird zunächst am Stickstoff geschützt. Hierbei wird in der Regel die Boc-Schutzgruppe verwendet. Mittels Meldrumsäure (**84**) und unter Verwendung von DMAP und DCC wird aus der geschützten Aminosäure **83** das Kondensationsprodukt **85** erhalten, welches anschließend unter thermischer Spaltung und Freisetzung von Aceton und CO_2 die N-geschützte Tetramsäure **86** bildet. Diese kann im Falle der Boc-Schutzgruppe beispielsweise mit Säure zur freien Tetramsäure **6** umgesetzt werden.

1.6.3 Nachträgliche Acylierung von freien Tetron-/Tetramsäuren

Ein Verfahren, um freie Tetron-/Tetramsäuren nachträglich an C-3-Position zu acylieren, beschreibt die Methode nach SCHOBERT *et al.*, wobei Ketenylidetriphenylphosphoran (**79**) und Aldehyde eingesetzt werden. Dabei addiert **79** quantitativ an die freie Tetronsäure **3**, wodurch das 3-[Acetyl-(triphenylphosphoranylidene)]-furan-2,4-

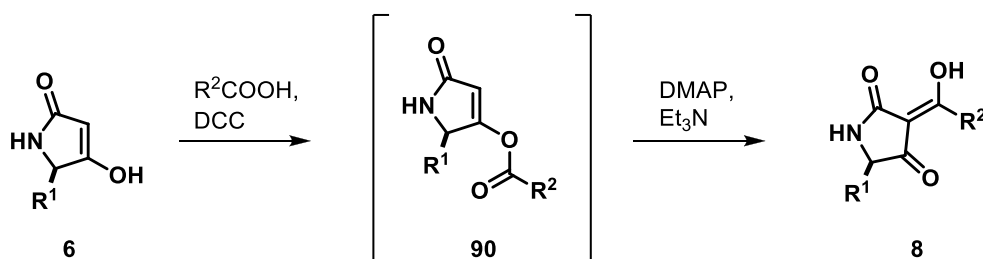
dion (**87**) gebildet wird. Das nicht-reaktive Ylid **87** kann mit der Base Kalium-*tert*-butanolat zur deprotonierten Spezies aktiviert werden, woraufhin dieses aktivierte Ylid mit verschiedenen Aldehyden **88** in einer WITTIG-Olefinierung zur 3-Acyltetronsäure **89** umgesetzt werden kann (Schema 12).^{[42],[43]}



Schema 12. 3-Acylierung nach SCHOBERT *et al.*

Auf diese Weise ist es möglich, ungesättigte Seitenketten einzuführen, welche nachträglich selektiv reduziert werden können. Auf Grund der Bedingungen wird auch in diesem Schritt die Racemisierung an C-3 verhindert.

Eine häufig angewandte weitere Variante wurde von YOSHII *et al.* beschrieben. Unter der Verwendung von Carbonsäuren oder Carbonsäureanhydriden wird die Tetramsäure **6** mittels DCC zum Tetramat **90** umgesetzt. Anschließend findet mit DMAP und Triethylamin eine Umlagerung vom C-4-Sauerstoff zum C-3-Kohlenstoff statt und es wird die 3-Acyltetramsäure **8** gebildet. Hierbei kann bei Raumtemperatur gearbeitet und Ausbeuten über 90 % erhalten werden (Schema 13).^[44]

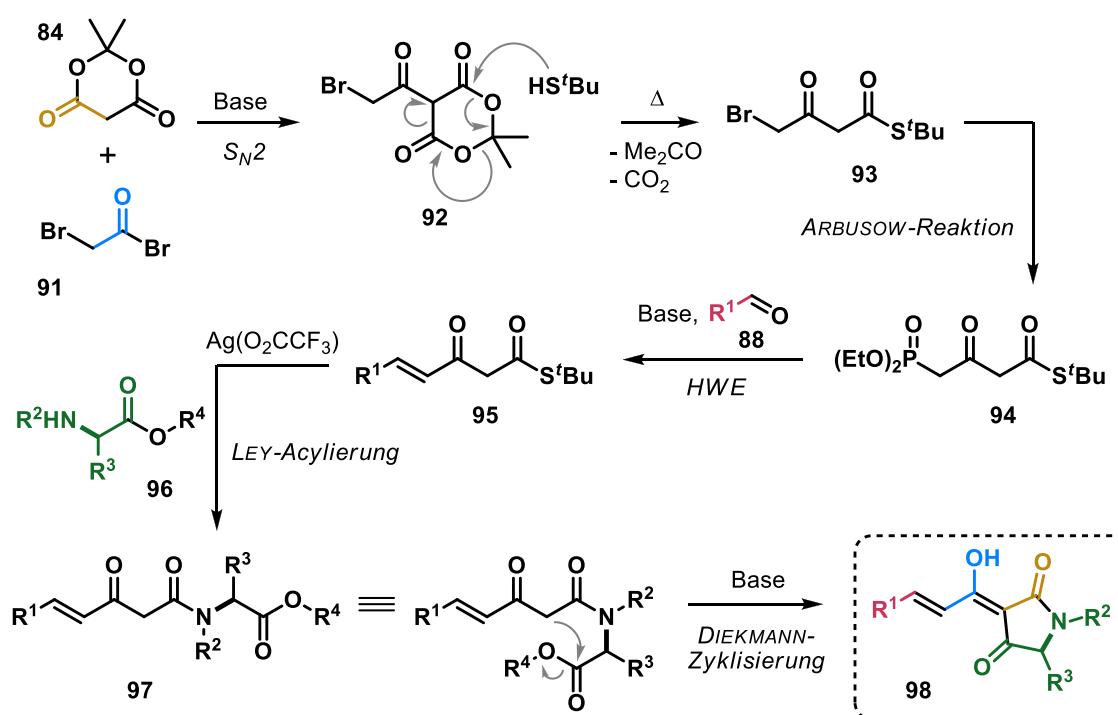


Schema 13. 3-Acylierung nach YOSHII *et al.*

Methoden, wie die Lewis-Säure katalysierte Acylierung nach JONES *et al.* oder die von HAYNES und JAMIESON beschriebene Variante durch FRIES-Umlagerung, sind weitere bekannte Varianten. YOSHII *et al.* beschrieb ein weiteres Verfahren, indem 3-Bromotetronsäuren, mit *n*-Butyllithium lithiiert und anschließend mit Säurechloriden umgesetzt wurden, um die jeweiligen 3-Acyltetronsäuren zu erhalten. Dies sind jedoch seltener angewandte Methoden.^{[38],[45]}

1.6.4 Darstellung von 3-Acyltetramsäuren nach LEY *et al.*^[46]

LEY *et al.* beschreibt eine andere Vorgehensweise zur Darstellung von 3-Acyltetramsäuren. Hierbei wird zunächst ein lineares, funktionalisiertes Grundgerüst aufgebaut, welches erst zum Ende der Synthese über einen Ringschluss in die 3-Acyltetramsäure übergeht. In Schema 14 ist dieses Verfahren gezeigt.^[46]



Schema 14. Darstellung von 3-Acyltetramsäuren **95** nach LEY *et al.*

Ausgehend von Meldrumsäure (**84**) und Bromoacetyl bromid (**91**) wird unter basischen Bedingungen via S_N2 -Reaktion das Meldrumsäureaddukt **92** gebildet. *tert*-Butylthiol

greift im nächsten Schritt die Carbonylgruppe von **92** an, wobei unter thermischer Spaltung und Freisetzung von Aceton und CO₂ der Thioester **93** entsteht. Über eine ARBUZOW-Reaktion mit Diethylphosphit wird das Phosphonat **94** erhalten, welches anschließend mit Aldehyden **88** eine *E*-selektive HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion eingeht. Das erhaltene Olefin **95** kann nun mit einer funktionalisierten α -Aminosäure **96** unter Verwendung von Silber(I)-salzen mittels einer Acylierung in das β -Ketoamid überführt werden. Im letzten Schritt kann dann der Tetramsäurering über eine DIECKMANN-Zyklisierung geschlossen werden und man erhält die 3-Acyltetramsäuren **98**, die nun noch weiter modifiziert werden kann. Zwei entscheidende Details konnte LEY *et al.* bei dieser Route beobachten. Zum einen findet keine Aminolyse bei der Verwendung von elektronenziehenden Schutzgruppen (EWGs) am Stickstoff der Aminosäure statt. Beste Ausbeuten wurden mit elektronenschiebenden Gruppen (EDGs) erzielt. Zum anderen hat die Schutzgruppe Einfluss auf die Zyklisierung. EDGs beschleunigen die Reaktion im Gegensatz zu keiner Schutzgruppe deutlich. Hierbei kann somit zusätzlich unter milderer Bedingungen bei kurzer Reaktionszeit gearbeitet werden. Bei stark basischen Bedingungen mit höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten ist die Gefahr, dass Racemisierung am C-5 auftritt.^{[46],[47]}

2 Spezieller Teil

2.1 Totalsynthese von (R)-(+)-Carolinsäure (1)^[48]

In Abschnitt 1.4 wurde bereits ausführlich über die Isolation, Biosynthese und bereits durchgeführten, racemischen Totalsynthesen von (R)-(+)-Carolinsäure (1) berichtet. Erstes Ziel dieser Arbeit war die erstmalige Totalsynthese von enantiomerenreinen 1. In Abbildung 13 ist die Vorüberlegung zu den Bindungsschnitten gezeigt.

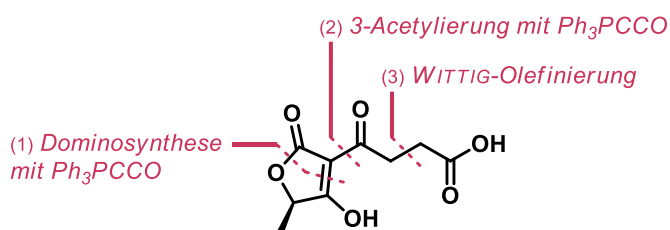
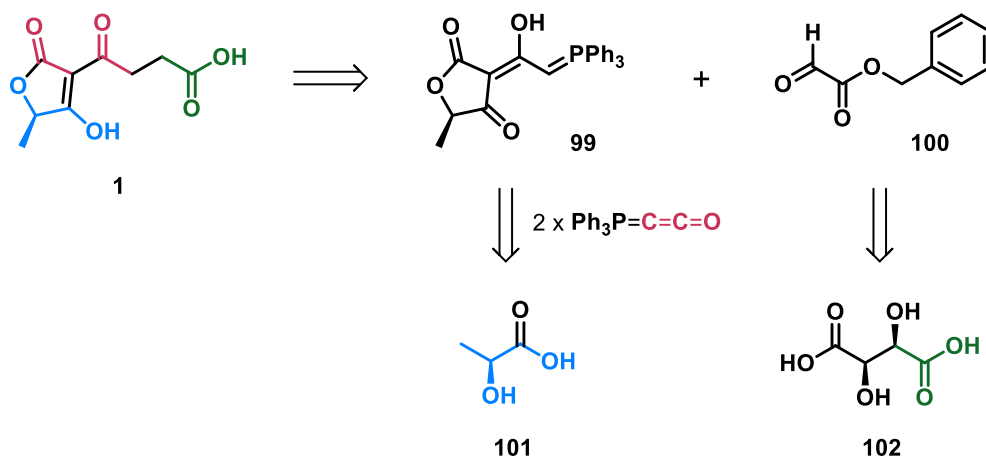


Abb.13. Bindungsschnitte von (R)-(+)-Carolinsäure (1).

2.1.1 Retrosynthese von (R)-(+)-Carolinsäure (1)

In Schema 15 ist die Retrosynthese von (R)-(+)-Carolinsäure (1) gezeigt.



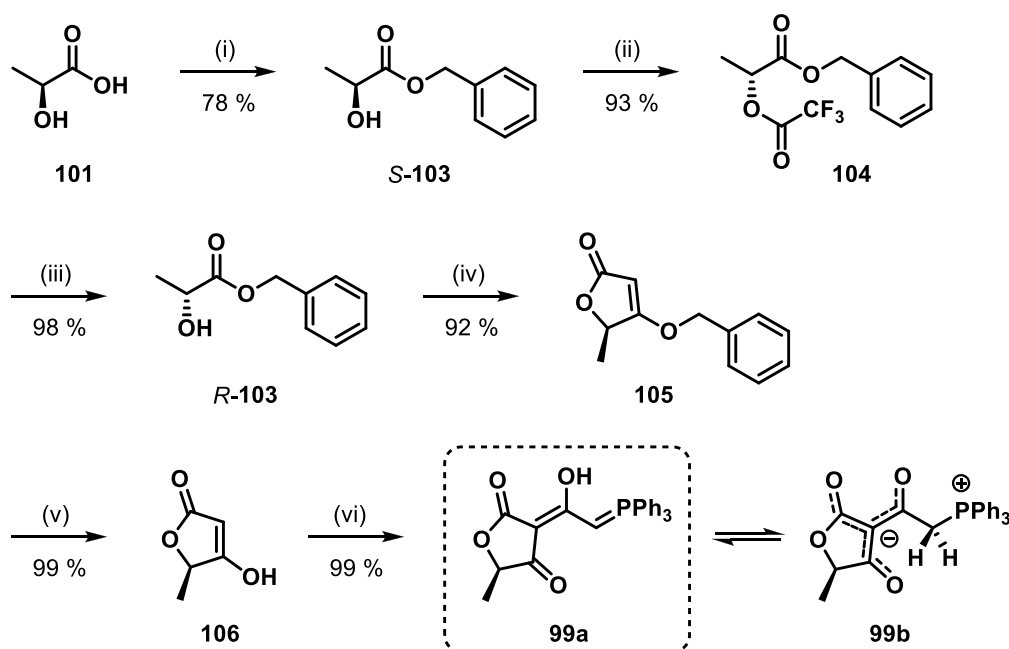
Schema 15. Retrosynthese von (R)-(+)-Carolinsäure (1).

2.1 Totalsynthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

Der Naturstoff (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) soll über eine WITTIG-Olefinierung und anschließender Hydrierung aus dem stabilisierten Ylid **99** und dem Aldehyd **100** gebildet werden. **99** soll ausgehend von L-Milchsäure (**101**) nach Veresterung und anschließender Inversion des Stereozentrums in sein Epimer (*R*)-2-Hydroxypropionsäurebenzylester überführt werden. Dieser soll mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**79**) via Dominosynthese (Kapitel 1.6.1) zunächst die freie Tetronsäure darstellen und anschließend mit einem zweiten Äquivalent von **79** 3-acyliert werden. Der Aldehyd **100** soll aus L-(+)-Weinsäure (**102**) synthetisiert werden. Letztere soll zuerst dibenzyliert und dann mittels CRIGEE-Spaltung zu **100** umgesetzt werden.

2.1.2 Synthese des Tetronsäurebausteins **99**

Die Synthese von (*R*)-3-[Acetyl-(triphenylphosphoranylidene)]-5-methyl-furan-2,4-dion (**99**) wurde bereits in vorangegangenen Arbeiten genauer untersucht und ist in Schema 16 dargestellt.^[16]



Schema 16. Synthese des Tetronsäurebausteins **99**.

(i) 1. KOH, DMF, 1 h, 100 °C; 2. BnBr, DMF, 17 h, 100 °C; (ii) TFA, PPh₃, DIAD, THF, 7 h, RT; (iii) LiCO₃, MeOH/H₂O (8:1), 20 min, RT; (iv) Ph₃PCCO (**79**), Benzoessäure, THF, 48 h, reflux; (v) Pd/C, H₂ (1 Bar), MeOH, 90 min, RT; (vi) Ph₃PCCO (**79**), THF, 14 h, reflux.

Im ersten Syntheseschritt erfolgt die Benzylierung von L-Milchsäure (**101**) zum (S)-2-Hydroxypropionsäurebenzylester (S-**103**) mit 78 % Ausbeute nach der Vorschrift von GYNTHÉ *et al.*^[49]

Wie oben beschrieben, wurde die Dominosynthese nach SCHOBERT *et al.* zur Darstellung des Tetronsäurerings gewählt. Da bei dieser Methode jedoch die Stereoinformation ausgehend von L-Milchsäure (**101**) falsch wäre, müsste man D-Milchsäure verwenden. Diese ist als Startmaterial jedoch verhältnismäßig teuer, so dass vor dem Ringschluss zunächst eine Inversion des Stereozentrums stattfinden muss. Dies wurde über eine MITSUNOBU-Reaktion realisiert. Als Elektrophile wurden Essigsäure und Trichloressigsäure verwendet. Mit Essigsäure konnte eine gute Ausbeute von 92 % erhalten werden, jedoch kam es bei der anschließenden Esterspaltung zur Umesterung. Bei der Verwendung von Trichloressigsäure trat nur Zersetzung ein. So wurde Trifluoressigsäure als Elektrophil gewählt. Da hier ein höherer Elektronenzug herrscht, kann die Selektivität bei der anschließenden Spaltung gesteigert werden. **104** konnte nach mehrmaligem Variieren der eingesetzten Äquivalente der Reagenzien mit 93 % aus S-**103** erhalten werden.

Im nächsten Schritt konnte mit Hilfe von 8 mol% Lithiumcarbonat der Trifluoressigsäureester **104** gespalten und das invertierte Produkt, der (R)-2-Hydroxypropionsäurebenzylester (R-**103**), dargestellt werden. In einem Methanol/Wasser-Gemisch verlief die Reaktion innerhalb von 20 Minuten in fast quantitativen Ausbeuten. Bei längeren Laufzeiten wurde auch hier Umesterung beobachtet.

In den nächsten beiden Reaktionen wurde nach SCHOBERT *et al.*^{[39],[40]} vorgegangen. Der invertierte Ester R-**103** wird mit einem Äquivalent Ketenylidetriphenylphosphoran (**79**), wie in Kapitel 1.6.1 beschrieben, umgesetzt und nach Addition der freien Hydroxygruppe an den Carbonyl-Kohlenstoff von **79** findet eine intramolekulare WITTIG-Reaktion statt. Längere Reaktionszeiten schienen die Ausbeute langsam zu erhöhen. Die Reaktion wurde schließlich nach 48 Stunden abgebrochen und das Tetronat **105** konnte mit 92 % isoliert werden.

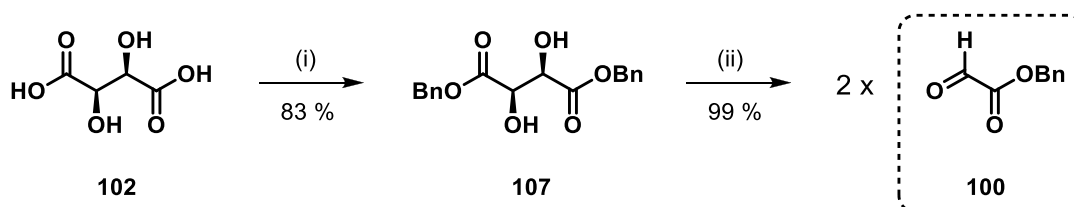
Mittels 5 % Palladium auf Aktivkohle konnte die Benzylgruppe durch Hydrierung entfernt werden und es wurde die freie Tetronsäure (R)-5-Methyl-furan-2,4-dion (**106**) in quantitativer Ausbeute dargestellt.

Abschließend wurde **106** mit einem weiteren Äquivalent von **79** versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 14 Stunden konnte so **99** ebenfalls in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Das (*R*)-3-[Acetyl-(phosphoranyliden)]-5-methyl-furan-2,4-dion (**99**) konnte somit über sechs Stufen und Inversion des Stereozentrum als erster Baustein der späteren WITTIG-Olefinierung mit einer Gesamtausbeute von 64 % synthetisiert werden.

2.1.3 Synthese des Aldehydbausteins **100**^[16]

Der zweite Baustein für die spätere WITTIG-Olefinierung ist der Aldehyd **100**. Dieser sollte ausgehend von L-(+)-Weinsäure (**102**) dargestellt werden. Nach der Vorschrift von KAWASE *et al.*^[50] wurde zunächst L-(+)-Weinsäure (**102**) mit Benzylalkohol unter der Verwendung einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure zum Dibenzylester **107** umgesetzt (Schema 17). Nachdem die Reaktion über Nacht rührte, konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 83 % isoliert werden. Eventuell können längere Reaktionszeiten diese Ausbeute noch steigern.



Schema 17. Darstellung von Benzylglyoxylat (**100**) aus L-(+)-Milchsäure (**102**). (i) *p*-TosOH, BnOH, Toluol, 19 h, *reflux*; (ii) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Toluol, 2 h, RT.

Anschließend wurde der Dibenzylester **107** mittels einer Glykolspaltung in zwei Äquivalente Benzylglyoxylat (**100**) überführt. Hierfür wurden einmal eine Periodatspaltung mit HIO_4 in Diethylether nach dem Protokoll von BISHOP *et al.*^[51] angewandt und zusätzlich eine CRIEGEE-Spaltung mit Blei(IV)-tetraacetat in Toluol, wie sie von BUSCHHAUS *et al.*^[52] beschrieben ist, getestet. Beide Methoden lieferten quantitativen Umsatz. Obwohl das Edukt sich in Toluol erst nach längerem Rühren komplett löste, wurde das zweite Verfahren aufgrund der kürzeren Reaktionszeit und einfacheren Aufarbeitung für diesen Schritt bevorzugt.

Nach Abschluss der Reaktion wurde das Blei(IV)-tetraacetat über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Trotz des geringen Molgewichts

von **100** war eine komplette Entfernung des Lösungsmittels ohne Substanzverlust möglich. Wie man in Abbildung 14 sehen kann, sind die wesentlichen Signale im ^1H -NMR-Spektrum zu sehen. Das Benzylsignal, welches bei 5,34 ppm liegt, und das Aldehydsignal, welches bei 9,41 ppm zu sehen ist, integrieren auf jeweils 2 und 1. Das Multipllett im Aromatenbereich zwischen 5,03-5,50 ppm mit einem Vielfachen des erwarteten Integrationswerts von 5 deutet auf eine Oligomerisierung des Produktes hin. Aufgrund der hohen Reaktivität der Carbonylgruppe ist dies durchaus möglich, was auch erklärt, dass das Entfernen des Lösungsmittels kein weiteres Problem darstellte. Die Oligomerisierung tritt wahrscheinlich in diesem Schritt vermehrt ein, wenn bei der Entfernung des Lösungsmittels die Konzentration steigt.

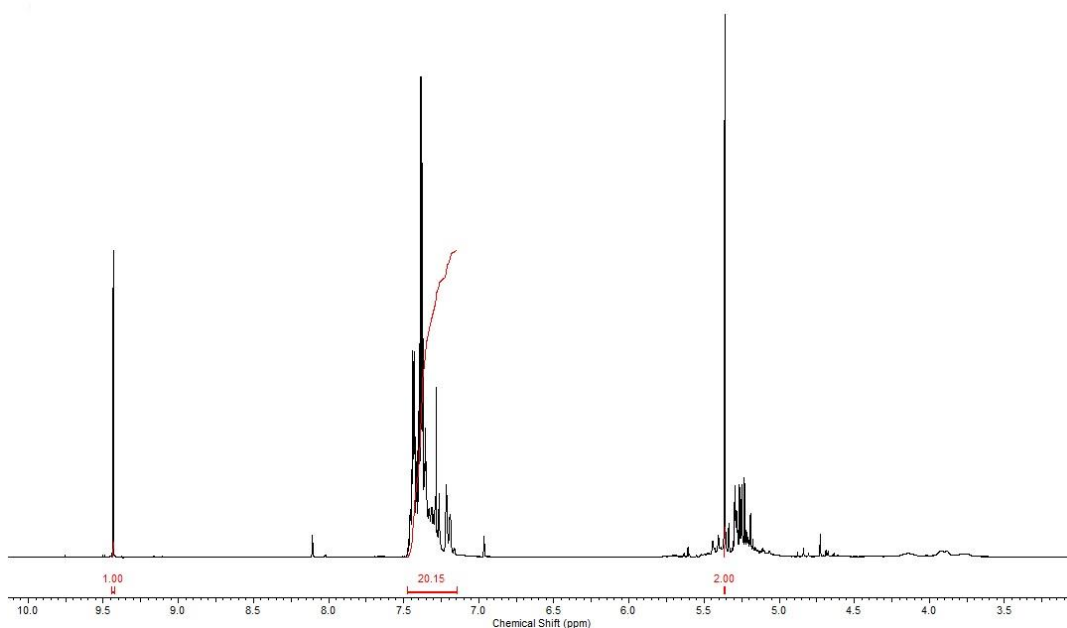


Abb.14. ^1H -NMR-Spektrum von Benzylglyoxylat (**100**).

Zusätzlich beginnt das Produkt in konzentrierter Form ohne Schutzgas nach kurzer Zeit zu hydrolysieren, welches man an der OH-Bande (3433 cm^{-1}) im IR-Spektrum (Abbildung 15) erkennt.

Um diese Effekte zu vermeiden, wurde beschlossen, den Aldehyd **100** direkt nach Reaktionsende ohne weitere Aufarbeitung weiter umzusetzen und ihn über einen Spritzenfilter direkt zur nächsten Reaktion hinzuzugeben. Da in der anschließenden WITTIG-Olefinierung THF als Solvens benutzt wird, wurde die CRIEGEE-Spaltung auch

2.1 Totalsynthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

in THF durchgeführt. Dies hatte den Vorteil, dass sich das Edukt deutlich schneller löste und die Reaktionszeit auf 30 Minuten verkürzt werden konnte.

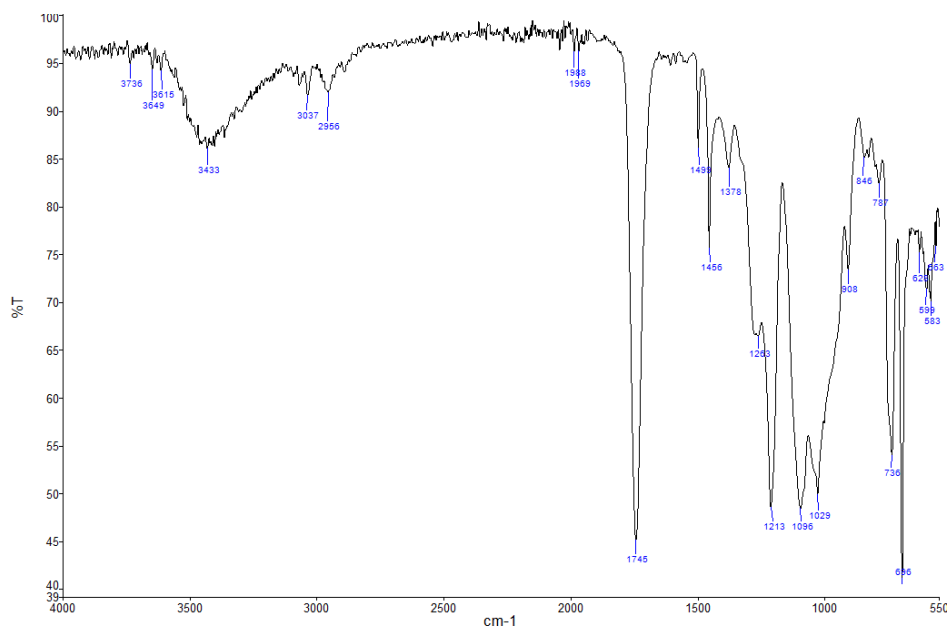


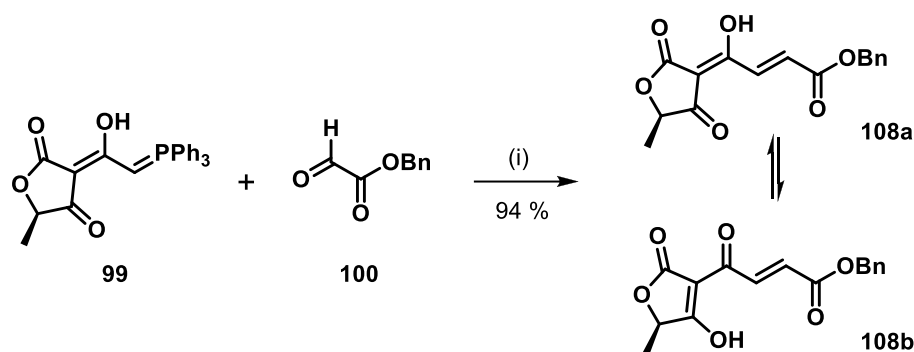
Abb.15. IR-Spektrum von Benzylglyoxylat (**100**).

2.1.4 Verknüpfung der Bausteine **99** und **100** mittels WITTIG-Olefinierung^[16]

Der Tetronsäurebaustein **99** und der Aldehydbaustein **100** sollten nun über eine WITTIG-Olefinierung verknüpft werden. 3-[Acetyl-(triphenylphosphoranylidene)]-furan-2,4-dione sind in der Regel zu unreaktiv um WITTIG-Reaktionen einzugehen. SCHOBERT *et al.*^[43] konnte jedoch zeigen, dass mit Hilfe von Kalium-*tert*-butanolat die Hydroxygruppe des Acetylrests deprotoniert werden kann und so diese Ylide in reaktive Spezies überführt werden können. Somit war es möglich, (*R*)-3-[Acetyl-(triphenylphosphoranylidene)]-5-methyl-furan-2,4-dion (**99**) mit dem Benzylglyoxylat (**100**) unter diesen Bedingungen zum α,β -ungesättigten Benzylester **108** zu kuppeln (Schema 18).

Zunächst wurde **99** in THF für 20 Minuten mit Kalium-*tert*-butanolat in der Siedehitze gerührt und dann der unmittelbar zuvor dargestellte Aldehyd **100** direkt aus der Reaktion über einen Spritzenfilter, wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, hinzugegeben. Die Reaktion wurde nach dem Standardprotokoll zunächst über Nacht gerührt und erzielte Ausbeuten von über 90 %. Später stellte sich heraus, dass aufgrund des sehr reaktiven

Benzylglyoxylat (**100**) die Reaktion bereits nach zwei Stunden fertig war und man nach Aufarbeitung eine Ausbeute von 94 % erhielt.



Schema 18. WITTIG-Olefinierung von Ylid **99** mit Aldehyd **100**. (i) 1. KO^tBu, THF, 20 min, *reflux*; 2. **100**, THF, 2 h, *reflux*.

Da das Produkt sehr polar ist, war eine chromatographische Aufreinigung mit Normalphasensäule nicht möglich. Auch durch Umkristallisation konnte das Produkt nicht aufgereinigt werden, da sich später zeigte, dass das Produkt ein Öl ist. Das Mittel der Wahl war eine Säure-Base-Extraktion. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂ gelöst und mit einer NaHCO₃-Lösung (pH 8-9) extrahiert. Somit konnte das gebildete Salz **108**Na⁺ in die Wasserphase übergehen und die Nebenprodukte mit dem entstandenen Triphenylphosphinoxid in der organischen Phase zurückbleiben und abgetrennt werden. Durch das Ansäuern der wässrigen Phase mit 10 %iger Salzsäure auf pH 3 und erneuter Extraktion mit Diethylether konnte nun das Produkt rein isoliert werden.

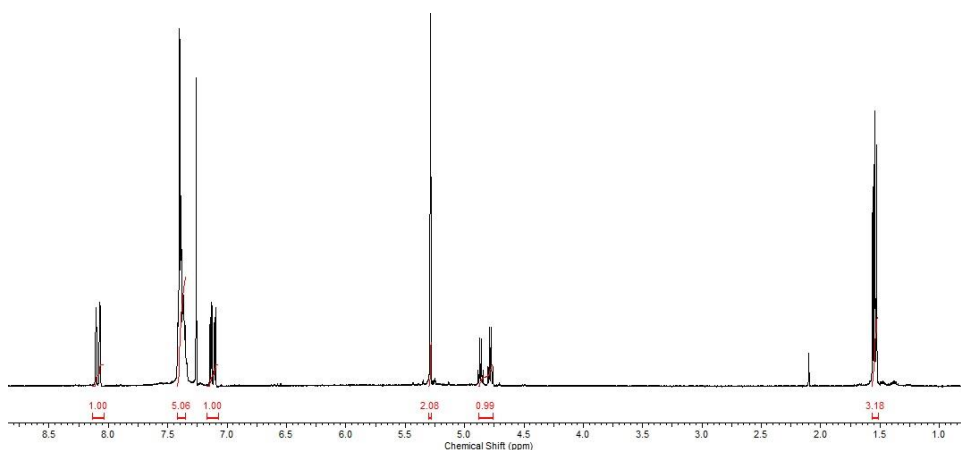


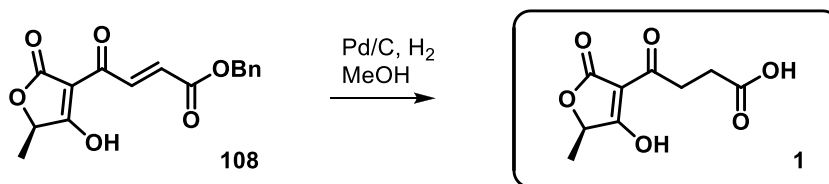
Abb.16. ¹H-NMR-Spektrum des Olefin **108**.

2.1 Totalsynthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

In Abbildung 16 ist das ^1H -NMR-Spektrum von **108** gezeigt. Wie anhand des doppelten Spektrensatzes zu sehen ist, liegt das Produkt in CDCl_3 als seine Tautomere **108a** und **108b** im Verhältnis 1:1 vor, wobei davon ausgegangen werden kann, dass es sich um eine *E*-Doppelbindung handelt, da die Kopplungskonstante $J = 15,6 \text{ Hz}$ beträgt.

2.1.5 Hydrierung der Naturstoffvorstufe Olefin **108**

Nun musste die Benzylschutzgruppe entfernt und die Doppelbindung reduziert werden, um den gewünschten Naturstoff (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) zu erhalten. Hierzu wurde mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff hydriert (Schema 19), da bei dieser Reaktion beide Schritte gleichzeitig ablaufen und im Idealfall ein sauberes Reaktionsprodukt ohne weitere Aufreinigung erhalten wird.



Schema 19. Hydrierung des Olefin **108** zum Naturstoff **1**.

Zunächst wurde die Reaktion standardmäßig in Methanol durchgeführt. Nach einigen Versuchen konnte mit 10 % Pd/C (30 Gew%) nach 22 Stunden ein kompletter Umsatz beobachtet werden. Sowohl die Doppelbindungssignale, welche bereits nach spätestens zwei Stunden nicht mehr detektierbar waren, als auch die Signale im aromatischen Bereich waren verschwunden. Das Rohprodukt konnte mit 83 % Ausbeute erhalten werden, welches erneut mittels Säure-Base-Reaktion aufgereinigt und anschließend in Ethylacetat umkristallisiert wurde. Auf diese Weise konnte ein weißer Feststoff isoliert werden, welcher mit einem Schmelzpunkt von $135,4^\circ\text{C}$ dem Literaturwert von HAYNES *et al.* ^[27] mit $137,5^\circ\text{C}$ sehr ähnlich ist.

Bei der Auswertung der NMR-Spektroskopie- und Massenspektrometrie-Daten konnte jedoch festgestellt werden, dass die isolierte Verbindung nicht der gewünschte Naturstoff **1** ist. Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.17) ist ein zusätzliches Quintett bei 1,61

ppm zu sehen. Zusätzlich weicht die Verschiebung der Triplets der CH_2 -Gruppen in Richtung Hochfeld von der Erwartung ab.

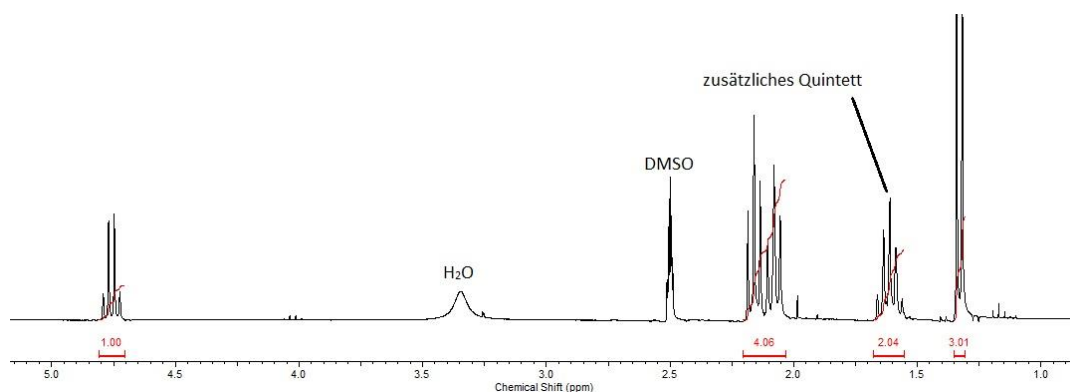


Abb.17. ^1H -NMR der Hydrierung von **108** mit Methanol.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb.18) ist ein zusätzliches Signal im Alkylbereich zu sehen, welches weder der eigentlichen Verbindung noch einem Lösemittel zugeordnet werden kann.

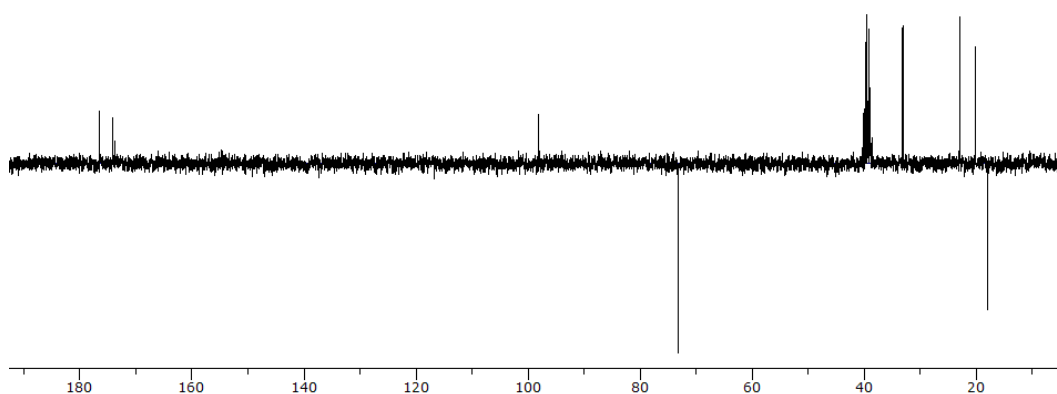
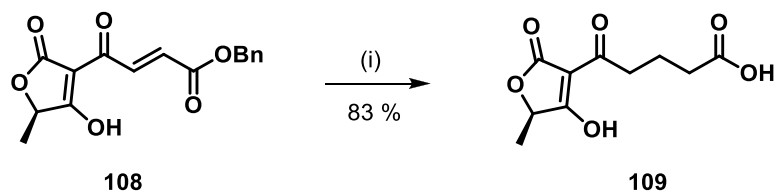


Abb.18. ^{13}C -NMR der Hydrierung von **108** mit Methanol.

Mit Hilfe der 2D-NMR-Spektren und einer gefundenen Masse von 228,06341 g/mol (berechnet 228,06339) für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6$ ist ziemlich sicher bewiesen, dass es sich hierbei um die Verbindung **109** handelt. Da mit 83 % das isolierte Produkt das Hauptprodukt ist, ist dies nicht eine zufällige Nebenreaktion, sondern es tritt bei der Hydrierung des

2.1 Totalsynthese von (R)-(+)-Carolinsäure (**1**)

Olefins **108** mit Methanol und 10 % Pd/C (30 Gew%) eine bis jetzt noch nicht erklärbare Homologisierung ein (Schema 20).



Schema 20. Hydrierung von **108** in Methanol. (i) Pd/C, H₂, MeOH, 22 h, RT.

Da bei dem Vergleich der NMR-Spektren der vorherigen Reaktionskontrollen aufgefallen ist, dass sich zunächst scheinbar das gewünschte Produkt **1** bildet, aber nach einem bestimmten Zeitpunkt dieses in das um eine CH₂-Gruppe verlängerte Produkt **109** übergeht, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Es wurde die Reaktionszeit, die Katalysatorcharge, die Katalysatormenge und das Lösungsmittel variiert.

Tabelle 1. Unterschiedliche Versuchsbedingung der Hydrierung von **108**.

#	Katalysator	Gew%	Reaktionszeit	LM	Verhältnis 1 : 109
1	Pd/C 1 (10 %)	30	12 h	MeOH	0:1
2	Pd/C 2 (10 %)	30	5 h	MeOH	1:4
3	Pd/C 2 (10 %)	5	3 h	MeOH	2:1
4	Pd/C 1 (10 %)	30	3 h	MeOH	4:1
5	Pd/C 3 (5 %)	10	3 h	MeOH	7:1
6	Pd/C 1 (10 %)	10	24 h	EtOAc	1:0
7	Pd/C 1 (10 %)	10	72 h	EtOAc	4:1

Bei der Verwendung von Methanol als Lösungsmittel begünstigen längere Reaktionszeiten und höhere Katalysatormengen die Bildung von **109**. Eintrag 4 hingegen verhält sich gegen diesen Trend. Da es jedoch nicht möglich war, die Bildung von **109** komplett zu vermeiden, während gleichzeitig die Benzylgruppe vollständig entfernt wurde, wurde

Ethylacetat als Lösungsmittel verwendet. Hierbei konnte kompletter Umsatz zum Naturstoff **1** ohne jegliche Bildung von **109** nach 24 Stunden beobachtet werden. Somit lag die Vermutung nahe, dass die eingebaute CH_2 -Gruppe vom Methanol stammt. Um dies zu bestätigen, wurde die Reaktion in deuteriertem Methanol nach den Bedingungen von Eintrag 1 durchgeführt, da nun eine CH_2 -Gruppe nicht detektierbar sein müsste. Dies war nicht der Fall. Lediglich die Integrale aller drei CH_2 -Gruppen verringerten sich etwas, jedoch nicht so auffallend, dass eine konkretere Aussage möglich war. Nachdem zusätzlich die Reaktion ein weiteres Mal in Ethylacetat über drei Tage gerührt wurde, trat erneute Bildung des ungewünschten Produkts **109** ein. Somit kann ausgeschlossen werden, dass Methanol die Ursache dieses Phänomens ist. Der Unterschied zwischen Methanol und Ethylacetat ist ausschließlich die höhere Reaktionsgeschwindigkeit von Methanol. Nachdem nun das Rohprodukt des Naturstoffs ohne Spuren von **109** mit einer Rohausbeute von 99 % vorlag, wurde versucht, nach der oben beschriebenen Methode mittels Säure-Base-Extraktion und Umkristallisation in Ethylacetat, die Verbindung aufzureinigen. Dies war jedoch auf diese Weise nicht möglich.

2.1.6 Versuche zur Aufreinigung des Naturstoffs und neue Synthesestrategie

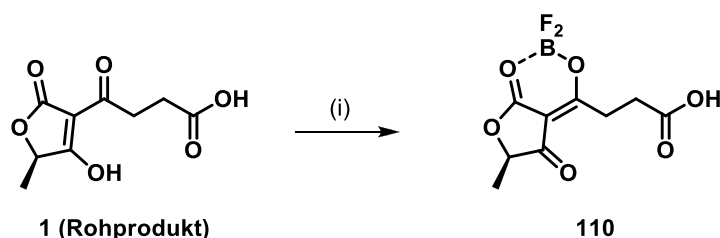
Da nun eine Syntheseroute gefunden wurde, wie man (R)-(+)-Carolinsäure (**1**) darstellen kann, musste eine Strategie gefunden werden, das gelblich, ölige Rohprodukt aufzureinigen, um einen weißen Feststoff, wie in der Literatur beschrieben, zu erhalten. Die Hydrierung in Ethylacetat mit Palladium auf Aktivkohle, lieferte nur ein sehr verunreinigtes Rohprodukt. Wie oben beschrieben, führte eine Säure-Base-Extraktion mit anschließender Umkristallisation in Ethylacetat auch nicht zu einem reinen Endprodukt. Somit wurden zunächst verschiedene Katalysatoren für die Hydrierung getestet, um zu untersuchen, ob hierbei sauberere Reaktionen möglich sind. Folgende vier Katalysatoren wurden verwendet:

- **Pd/Al₂O₃** (5 Gew%, EtOAc, 20 h, RT) → **verunreinigtes** Rohprodukt
- **Pt₂O** (4 Gew%, EtOAc, 17 h, RT) → **sehr verunreinigtes** Rohprodukt
- **WILKINSON-Katalysator** [Chlorotris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)]
(5 Gew%, EtOAc, 5 h, RT) → **kein Produkt** gefunden
- **Ru/Al₂O₃** (5 Gew%, EtOAc, 2 h, RT) → **sehr verunreinigtes** Rohprodukt

2.1 Totalsynthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

Es konnten keine besseren Ergebnisse gegenüber der Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle erhalten werden. Bei dem Versuch mit dem WILKINSON-Katalysator konnte danach sogar gar kein Produkt mehr gefunden werden.

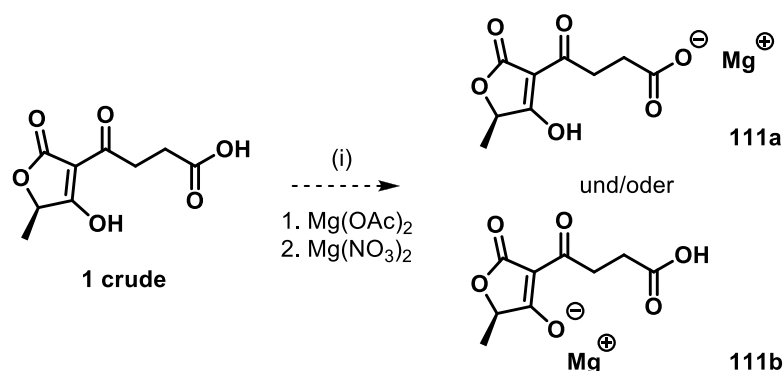
Als weitere Option wurde versucht, aus dem Rohprodukt einen BF₂-Komplex (Schema 21) darzustellen, welcher dann aufgrund seiner geringeren Polarität säulenchromatographisch an Normalphase aufgereinigt werden könnte und anschließend in siedendem Methanol wieder freigesetzt werden sollte.



Schema 21. Darstellung des BF₂-Komplexes **110** ausgehend von **1** (Rohprodukt). (i) BF₃ · Et₂O, CH₂Cl₂, 19 h, RT.

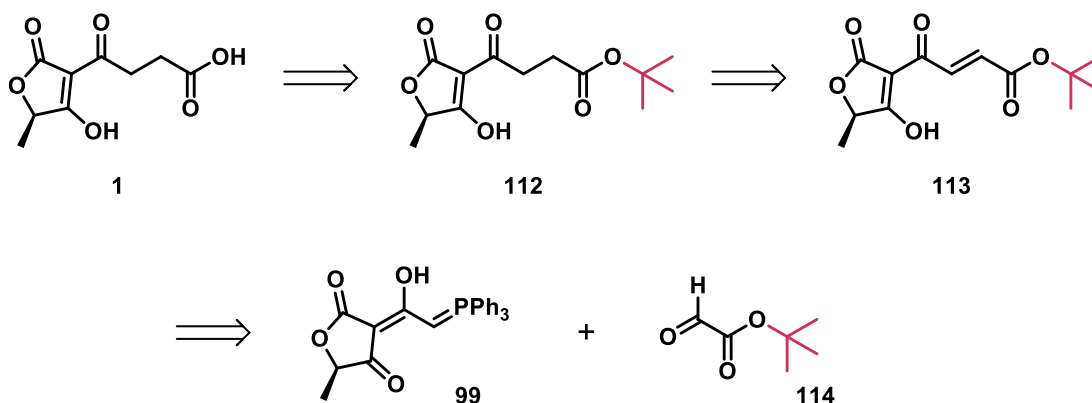
Die Reaktion funktionierte laut NMR-Spektrum des Rohprodukts zwar, jedoch war es im Anschluss nicht möglich, säulenchromatographisch die verschiedenen Produkte voneinander zu trennen. Das Dünnschichtchromatogramm während der Reaktion zeigte bereits, dass dieses Vorgehen wahrscheinlich nicht erfolgreicher sein würde.

Ein weiterer Versuch, um (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) sauber zu erhalten, war die Bildung eines Salzes. Mit Hilfe von Magnesiumacetat bzw. Magnesiumnitrat sollten die Magnesiumsalze von **1** gebildet werden. Diese würden im organischen Lösungsmittel ausfallen. Nach Filtration und anschließender Freisetzung sollte dann ein sauberer Naturstoff vorliegen (Schema 22). Das Rohprodukt wurde mit einem halben Äquivalent des jeweiligen Magnesiumsalzes versetzt und in Methanol für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung löste sich der komplette Rückstand sowohl in CH₂Cl₂ als auch in Diethylether. Zusätzlich konnten im NMR-Spektrum keine Signale gefunden werden, welche annähernd der gesuchten Verbindung **111** entsprechen würden.



Schema 22. Darstellung eines Magnesiumsalzes **111** ausgehend von dem Rohprodukt von **1**. (i) $\text{Mg}(\text{OAc})_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$ bzw. $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$, MeOH, 18 h, RT.

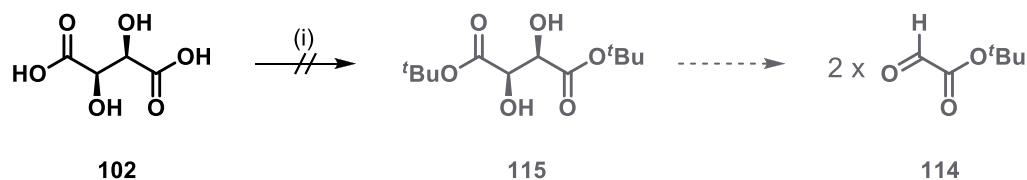
Da alle diese drei Methoden keine erfolgsversprechenden Ergebnisse lieferten, sollte, wie in Schema 23 gezeigt ist, die Syntheseroute minimal verändert werden. Der Benzylrest des Aldehyds **100** soll durch einen *tert*-Butylrest ersetzt werden, so dass nach der WITTIG-Olefinierung des Ylids **99** mit *tert*-Butylglyoxylat (**114**) das Olefin **113** zunächst durch Hydrierung zum *tert*-Butylester **112** reduziert werden kann. Bei diesen kurzen Reaktionszeiten sollten noch keine großen Verunreinigungen entstehen. Anschließend soll in einem finalen Schritt die *tert*-Butylschutzgruppe im sauren Milieu entfernt werden.



Schema 23. Neuer retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) ausgehend von dem Ylid **99** und *tert*-Butylglyoxylat **114**.

2.1.7 Synthese des neuen Aldehydbausteins **114**

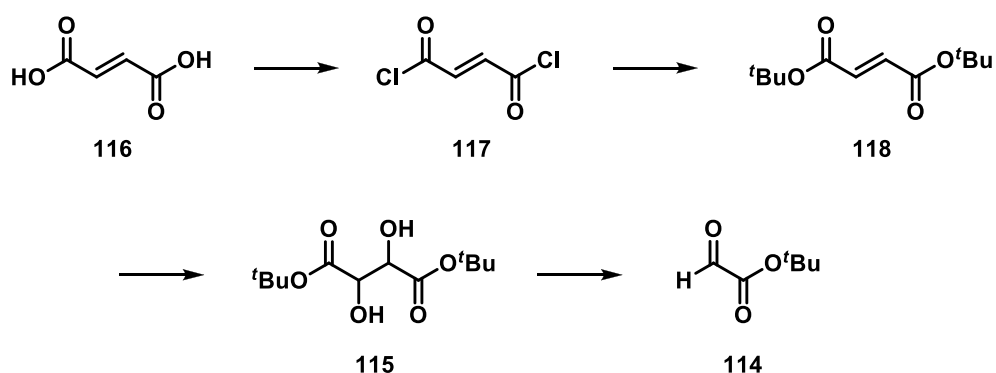
Analog zu Kapitel 2.1.3 sollte der Aldehyd **114** ausgehend von L-(+)-Weinsäure (**102**) dargestellt werden (Schema 24).



Schema 24. Geplante Syntheseroute von *tert*-Butylglyoxylat (**114**) ausgehend von L-(+)-Weinsäure (**102**). (i) *t*BuOH, *p*-TosOH, Toluol, 50 h, *reflux*.

Zunächst sollte L-(+)-Weinsäure (**102**) mit *tert*-Butylalkohol in Toluol zum Di-*tert*-butyltartrat (**115**) umgesetzt werden. Hier war jedoch nach zwei Tagen Reaktionszeit in der Siedehitze keinerlei Umsatz festzustellen. Aufgrund der Sterik von *tert*-Butylalkohol ist hier wahrscheinlich keine Reaktion möglich. Somit wurde diese Route verworfen.

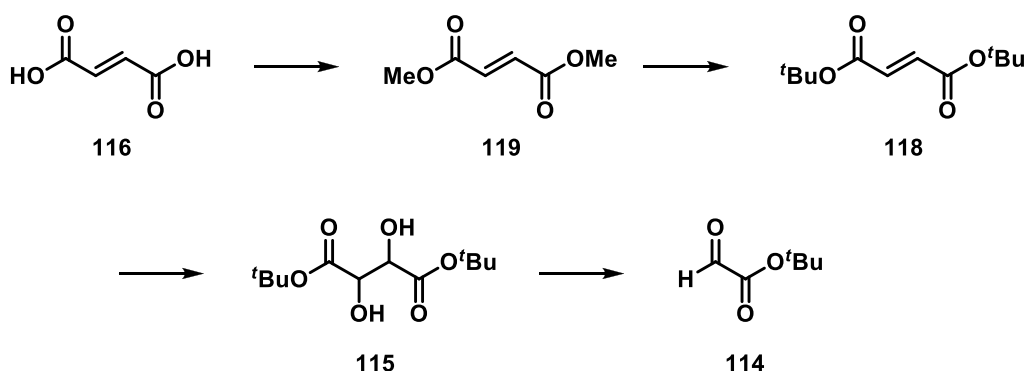
Ein weiterer Ansatz war die Darstellung von *tert*-Butylglyoxylat (**114**) ausgehend von Fumarsäure (**116**).



Schema 25. Darstellung von *tert*-Butylglyoxylat (**114**) ausgehend von Fumarsäure (**116**).

Im ersten Schritt soll Fumarsäure (**116**) zum Carbonsäurechlorid **117** überführt und anschließend das Di-*tert*-butylfumarat (**118**) gebildet werden. Aufgrund der fehlenden Hydroxgruppen von Fumarsäure gegenüber Weinsäure und der erhöhten Reaktivität des Säurechlorids sollte diese Reaktion möglich sein. Anschließend soll das Olefin **118** zum Glykol **115** oxidiert werden, welcher dann mittels einer Glykolspaltung das *tert*-Butylglyoxylat (**114**) bilden soll (Schema 25).

Die Darstellung des Säurechlorids **117** wurde unter Standardbedingungen mit Thionylchlorid in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei konnte nach zwei Versuchen kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Es wurde trotzdem versucht, das erhaltene Produkt weiter umzusetzen, wobei nach der Behandlung mit *tert*-Butylalkohol mit einer Hilfsbase nur noch Zersetzung auftrat. Da zwischenzeitlich eine literaturbekannte Synthese (Schema 26) gefunden wurde, um das Di-*tert*-butyltartrat (**115**) darzustellen, wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.



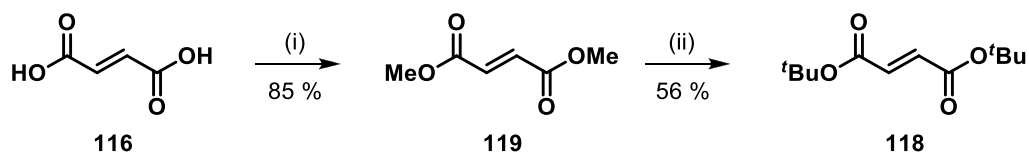
Schema 26. Darstellung von *tert*-Butylglyoxylat (**114**) ausgehend von Fumarsäure (**116**) über den Methylester **119** mit anschließender Umesterung.

Fumarsäure (**116**) soll zunächst zum Fumarsäuremethylester (**119**) umgesetzt und dann zum Di-*tert*-butylfumarat (**118**) umgeestert werden. Die Folgeschritte entsprechen der bereits oben erwähnten Vorgehensweise.

Nach der Vorschrift von TAPASWI *et al.*^[53] wurde in Methanol unter der Verwendung von Schwefelsäure Fumarsäure (**116**) zum Dimethylfumarat (**119**) mit einer Ausbeute von 85 % umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz laut Dünnschichtchromatogramm konnte der entstandene Feststoff filtriert werden, um ein weißes Pulver zu erhalten. Anschließend konnte nach Anlehnung an GENY *et al.*^[54] **119** mit Hilfe von

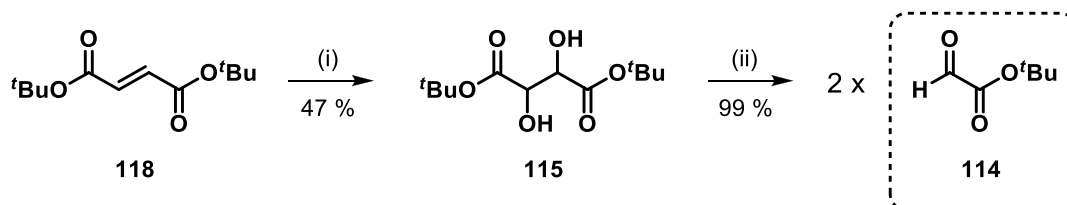
2.1 Totalsynthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

n-Buthyllithium und *tert*-Butanol zu **118** umgeestert werden. Durch die Verwendung von zwei Äquivalente *n*-Buthyllithium und *tert*-Butanol gegenüber 1,6 Äquivalente in der Literatur konnte die Ausbeute von 35 % auf 56 % gesteigert werden. Eventuell sind mit einem noch höheren Äquivalentenüberschuss noch bessere Ausbeuten möglich (Schema 27).



Schema 27. Darstellung von Di-*tert*-butylfumarat (**118**) ausgehend von Fumarsäure (**116**). (i) H₂SO₄, MeOH, 2 h, *reflux*; (ii) *n*-BuLi, ^tBuOH, THF, 2,5 h, RT.

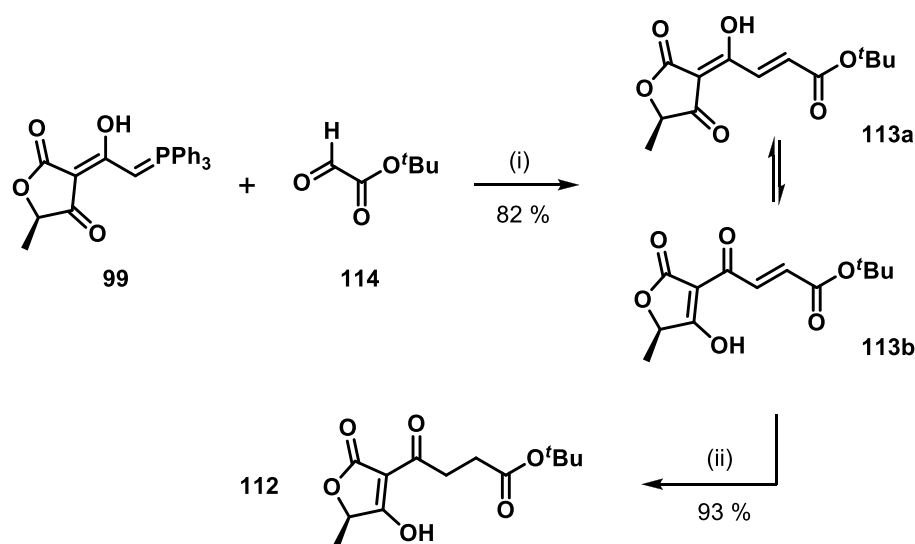
Nach der Literatur von BLAKE *et al.*^[55] konnte im nächsten Schritt **118** mit Hilfe von Kaliumpermanganat zum Glykol **115** oxidiert werden. Durch einen leichten Überschuss an Kaliumpermanganat konnte die Ausbeute gegenüber der Literatur auf 47 % leicht gesteigert werden. Nach Umkristallisation in *n*-Hexan konnten farblose Kristalle erhalten werden. Im letzten Schritt wurde das *tert*-Butylglyoxylat (**114**) analog zur Synthese von Benzylglyoxylat (**100**) (Kapitel 2.1.3) mittels einer CRIEGEE-Spaltung mit Blei(IV)-tetraacetat in THF dargestellt. Auch hier konnten quantitative Ausbeuten erzielt werden. Da wie bereits beschrieben eine Oligomerisierung bzw. Hydrolyse an Luft anzunehmen war, sollte das Produkt aus der Reaktion über einen Spritzenfilter direkt zur anschließenden WITTIG-Olefinierung gegeben werden (Schema 28).



Schema 28. Darstellung von *tert*-Butylglyoxylat (**114**). (i) KMNO₄, H₂O, ^tBuOH, 30 min, RT; (ii) Pb(OAc)₄, THF, 30 min, RT.

2.1.8 Darstellung von (R)-(+)-Carolinsäure (1) ausgehend von Ylid **99** und *tert*-Butylglyoxylat (**114**)

Wie in Kapitel 2.1.4 wurde nun auch der neue Aldehydbaustein **114** mit dem 3-Acetylylid **99** verknüpft. Um das stabilisierte Ylid **99** zu aktivieren, wurde die Base Kalium-*tert*-butanolat eingesetzt, um anschließend der *in situ* dargestellte Aldehyd **114** direkt über einen Spritzenfilter zuzugeben (Schema 29).



Schema 29. WITTIG-Olefinierung mit anschließender Hydrierung zum (R)-Carolinsäure-*tert*-butylester (**112**). (i) 1. K^tOBu, THF, 20 min, *reflux*; 2. **114**, THF, 2 h, *reflux*; (ii) 5 % Pd/C, H₂ (1 Bar), EtOAc, 30 min, RT.

Die Reaktion wurde mittels ³¹P-NMR verfolgt. Nach zwei Stunden waren die typischen Ylid-Signale bei 15,3 ppm (Ylid) und 22,4 ppm (Betain) komplett durch das Signal des entstandenen Triphenylphosphinoxid (27,4 ppm) ersetzt. Auch hier konnten ähnlich gute Ausbeuten von über 80 % reproduzierbar erhalten werden. Das Rohprodukt wurde mit einer Säure-Base-Reaktion aufgereinigt und es wurde ein Diketo-/Enol-Tautomerengemisch, wie in Abbildung 19 gezeigt, von annähernd 1:1 in deuteriertem Chlorform erhalten. Anschließend wurde in Ethylacetat innerhalb von 30 Minuten mit Palladium auf Aktivkohle die Doppelbindung von **113** mittels Hydrierung reduziert und mit einer Ausbeute von 93 % ohne weitere Aufreinigung der reine *tert*-Butylester **112** erhalten.

2.1 Totalsynthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

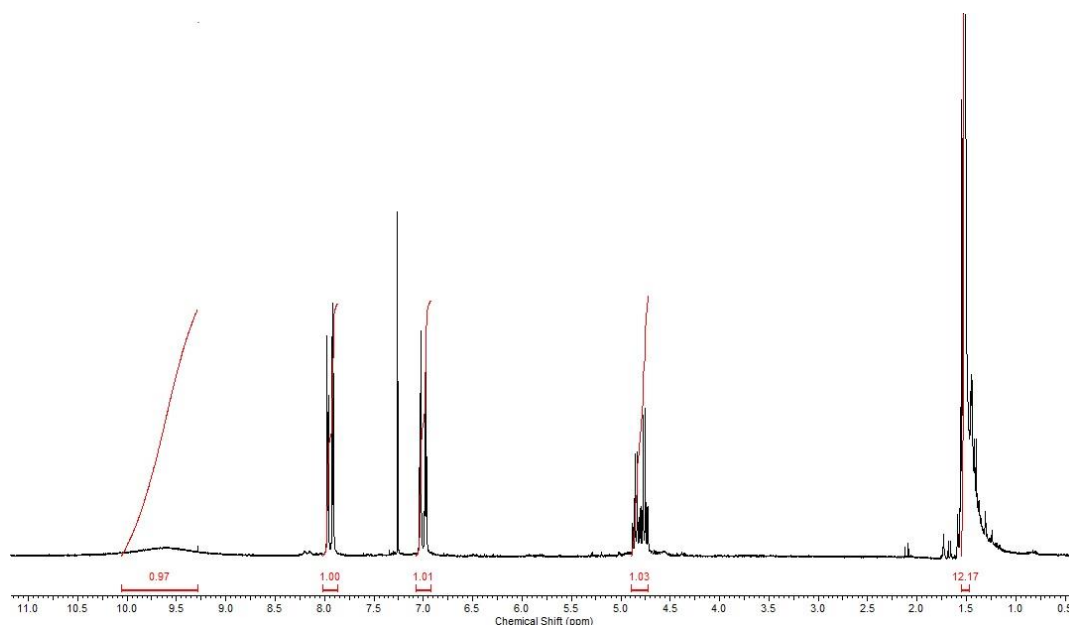
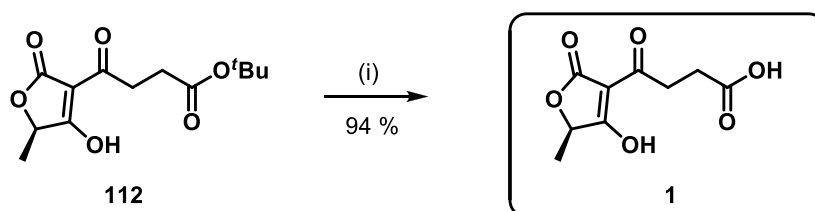


Abb.19. ^1H -NMR-Spektrum von Olefin **113**.

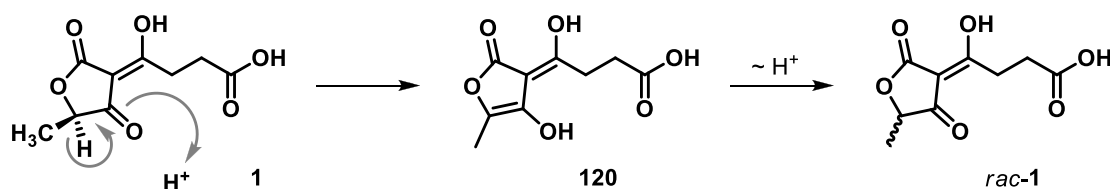
Im finalen Schritt zum Naturstoff **1** musste nun noch die *tert*-Butylschutzgruppe entfernt werden. Dies sollte im sauren Milieu geschehen, so dass sich *tert*-Butanol bildet und keine größeren Verunreinigungen entstehen. Hierbei zeigte eine Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ 9:1 die besten Ergebnisse. Bei Raumtemperatur konnte ein kompletter Umsatz von **112** zu **1** nach 16 Stunden beobachtet werden. Die Verbindung war nicht ganz sauber, jedoch konnte nach mehreren Versuchen mit verschiedenen Lösungsmittelgemischen das Rohprodukt in Acetonitril umkristallisiert werden, so dass eine reine Verbindung vorlag.



Schema 30. Entschützung von **112** und Darstellung von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**).

(i) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 6 h, 0 °C.

Sowohl im ^1H -NMR- wie auch im ^{13}C -NMR-Spektrum konnten keine Verunreinigungen detektiert werden. Jedoch zeigte das Polarimeter einen Wert von $[\alpha]_{546}^{25} = 0$. Laut Literatur^[23] soll der Wert des Naturstoffs bei $[\alpha]_{546}^{25} = +60$ liegen. Da die Vorstufe **112** noch einen Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6,3$ aufweist, muss die Racemisierung während der Reaktion oder bei der Aufarbeitung aufgetreten sein. Da beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer die Verbindung kurzzeitig in stark konzentrierter TFA vorliegt, wäre dies, wie in Schema 31 gezeigt, eine plausible Erklärung.



Schema 31. Racemisierung von **1** unter sauren Bedingungen.

Um dies zu verhindern, wurde die Reaktion bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Nach sechs Stunden Reaktionszeit, Entfernung des Lösungsmittels bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Hochvakuum und Umkristallisation in Acetonitril konnte die Verbindung **1** mit einer Ausbeute von 94 % und $[\alpha]_{546}^{25} = +53$ letztendlich rein dargestellt werden. Die optische Reinheit der Endverbindung **1** wurde mittels chiraler HPLC-Analyse bestätigt.

Erste vorläufige Biotests zeigten, dass die synthetisch dargestellte (R)-(+)-Carolinsäure (**1**) keine Aktivität gegen das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus* (DSM346) und die gramnegative Bakterienmutante D21f2 *Escherichia coli* bei einer Konzentration bis zu $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ zeigt.

Somit konnte (R)-(+)-Carolinsäure (**1**) ausgehend von den kommerziell billig erhältlichen Edukten L-(+)-Weinsäure (**101**) und Fumarsäure (**116**) in neun Stufen (längste lineare Sequenz) mit einer Gesamtausbeute von 46 % erstmals enantiomerenrein synthetisiert werden. In Abbildung 20 und 21 sind die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren gezeigt.

2.1 Totalsynthese von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

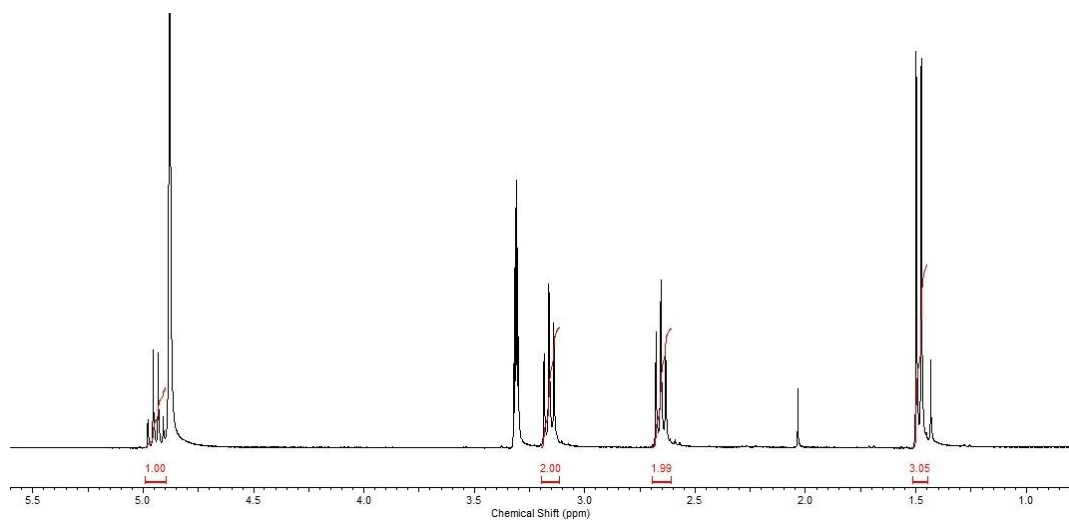


Abb.20. ¹H-NMR-Spektrum von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) in MeOD-d₄.

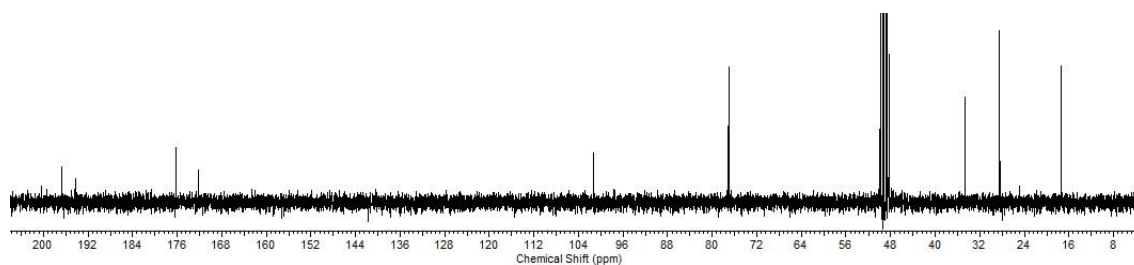


Abb.21. ¹³C-NMR-Spektrum von (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) in DMSO-d₆.

2.2 Totalsynthese von Cladosin C (2)^[56]

In Abschnitt 1.5 wurde bereits ausführlich über die Isolation, Biosynthese von und synthetische Ansätze für 3-Enamintetramsäuren berichtet. Zweites Ziel dieser Arbeit war die erstmalige Totalsynthese der natürlich vorkommenden *N*-unsubstituierten 3-Enamintetramsäure Cladosin C (2). In Abbildung 22 sind erste Vorüberlegungen zu möglichen Bindungsschnitten gezeigt.

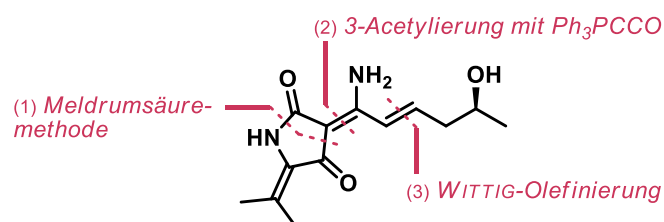
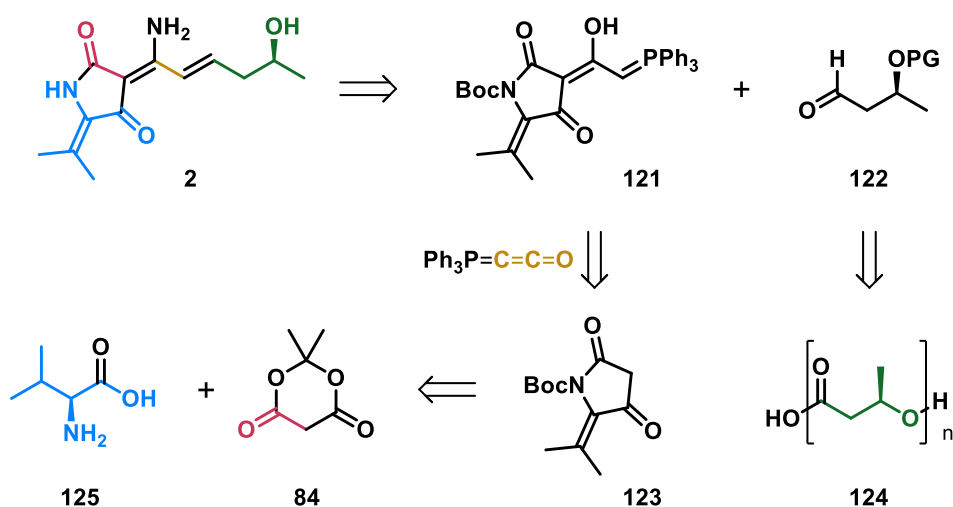


Abb.22. Mögliche Bindungsschnitte von Cladosin C (2).

2.2.1 Erster retrosynthetischer Ansatz für Cladosin C (2)

In Schema 32 ist die ursprünglich geplante Retrosynthese von Cladosin C (2) gezeigt.

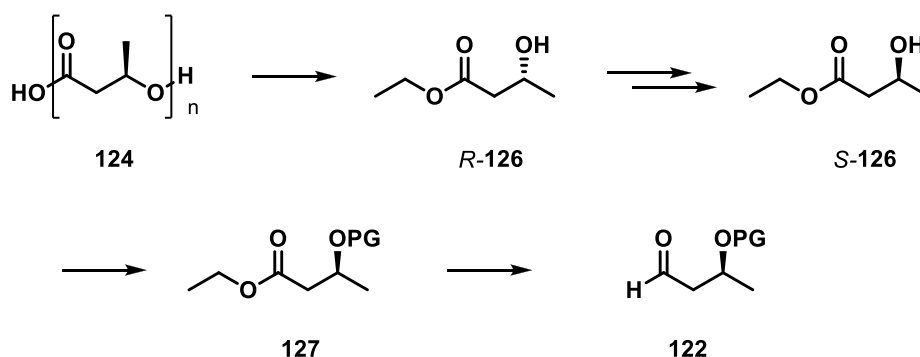


Schema 32. Ursprünglich geplante Retrosynthese von Cladosin C (2).

Cladosin C (**2**) soll aus dem 3-Acetylylid **121** und dem geschützten 3-Hydroxybutanal (**122**) über eine WITTIG-Olefinierung dargestellt werden. Im letzten Schritt soll dann die Aminogruppe eingeführt werden, um die 3-Enamintetramsäure zu erhalten. **121** soll, wie in den Kapiteln 1.6.2 und 1.6.3 beschrieben, gebildet werden. Ausgehend von L-Valin (**125**) soll über eine Dehydrohalogenierung Dehydrovalin und mittels der Meldrumsäuremethode nach JOUIN *et al.*^[41] anschließend die freie Boc-geschützte Tetramsäure **123** synthetisiert werden. Diese kann dann mit dem Ketenylidentriphenylphosphoran (**79**) zum stabilisierten 3-Acetylylid **121** überführt werden. Der Aldehydbaustein **122** für die WITTIG-Olefinierung sollte ausgehend von Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäure (**124**) über Depolymerisierung, Inversion des Stereozentrums und Reduktion zugänglich sein.

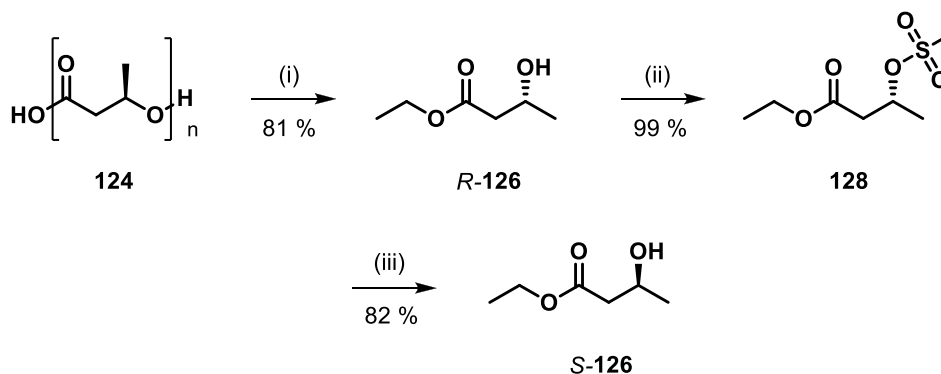
2.2.2 Synthese des Aldehydbausteins 122

Die Seitenkette sollte ausgehend von PHB (**124**) dargestellt werden. Durch Depolymerisation sollte zunächst der Ester *R*-**126** gebildet werden. Im Vergleich zum Naturstoff **2** würde jedoch das Stereozentrum in *R*-Konfiguration vorliegen. Somit sollte *R*-**126** zunächst invertiert werden. Anschließend sollte die freie Hydroxygruppe des invertierten Esters *S*-**126** geschützt und in einem weiteren Schritt selektiv vom Ester **127** zum Aldehyd **122** reduziert werden. Die geplante Route ist in Schema 33 zu sehen.



Schema 33. Geplante Darstellung des Aldehydbausteins **122**.

Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäure (**124**) konnte nach der Vorschrift von CARNELL *et al.*^[57] zum Ethylester *R*-**126** umgesetzt werden (Schema 34). In der Literatur wurde CH₂Cl₂ als Lösungsmittel verwendet und die Reaktanten wurden portionsweise hinzugegeben. Wie in der Literatur beschrieben, bildete das Polymer zusammen mit dem Solvens eine dickflüssige Suspension. Bei dieser Vorgehensweise war die Ausbeute unter 30 %. Um den Siedepunkt und die Löslichkeit zu erhöhen, wurde CH₂Cl₂ gegen Dichlorethan ausgetauscht und die Reaktanten alle zeitgleich hinzugegeben, da die Reaktion anschließend für drei Tage gerührt wurde. Nach 72 Stunden wurde die Reaktion aufgearbeitet und es konnte eine deutlich höhere Ausbeute von 81 % gegenüber 53 % in der Literatur erzielt werden. Nun sollte die Konfiguration von *R* in *S* überführt werden.

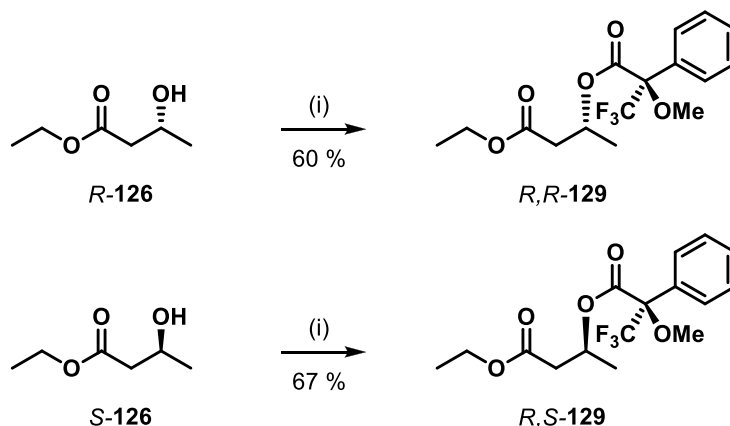


Schema 34. Depolymerisation von **124** mit anschließender Inversion des Stereozentrums. (i) H₂SO₄, EtOH, 75 h, *reflux*; (ii) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 2 h, 0 °C; (iii) CaCO₃, H₂O, 3 h, 80 °C.

Hierzu wurde die freie Hydroxygruppe von *R*-**126** mesyliert, um eine gute Abgangsgruppe einzuführen und somit im nächsten Schritt mittels einer S_N2-Reaktion das Stereozentrum umzukehren. Die Mesylierung zu **128** verlief quantitativ unter Verwendung von Mesylchlorid im Basischen. Hier wurde bei niedrigen Temperaturen gearbeitet, da befürchtet wurde, dass durch die Base der acide Wasserstoff des α-Kohlenstoffs abstrahiert wird und sich somit ein α,β-ungesättigter Ester bilden könnte. Unter den gegebenen Bedingungen konnte dies aber nicht beobachtet werden. Durch eine anschließende S_N2-Reaktion in Wasser konnte unter Einsatz von Calciumcarbonat mit einer Ausbeute von 82 % schließlich der invertierte (*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylester (*S*-**126**) erhalten werden. Bei allen Reaktionen lag die Ausbeute über dem Literaturwert.^[57]

2.2 Totalsynthese von Cladosin C (2)

Zur Überprüfung der optischen Reinheit wurde sowohl von *R*-**126** als auch von *S*-**126** die *R*-MTPA-Ester (MOSHER-Ester) *R,R*-**129** und *R,S*-**129**, wie in Schema 35 gezeigt, dargestellt. Unter STEGLICH-Bedingungen mit DCC und DMAP konnten jeweils Ausbeuten über 60 % erhalten werden.



Schema 35. Darstellung der MTPA-Ester *R,R*-**129** und *R,S*-**129** ausgehend von *R*-**126** und *S*-**126**.

(i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 16 h, RT.

Über eine chirale Gaschromatographie konnte gezeigt werden, dass die Inversion mit einem Enantiomerenüberschuss (*ee*) von größer als 98 % verlief. Zusätzlich ist in den ¹H-NMR-Spektren eine unterschiedliche Verschiebung der beiden Verbindungen zu erkennen (Abbildung 23).

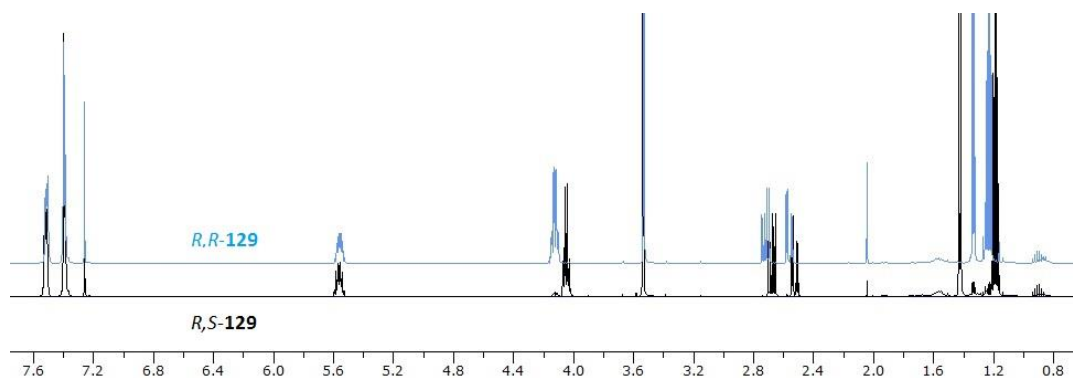
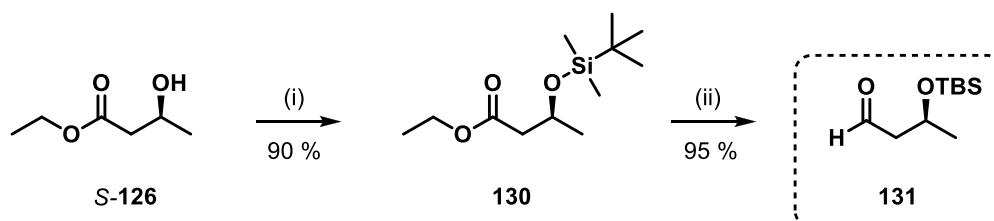


Abb.23. Überlagerung der ¹H-NMR-Spektren der gebildeten MTPA-Ester *R,R*-**129** und *R,S*-**129**.

Im nächsten Schritt wurde die freie Hydroxygruppe für die folgenden Syntheseschritte geschützt. Es wurde sich für die stabile TBS-Schutzgruppe entschieden. Wie von FERNANDES *et al.*^[58] beschrieben, wurde unter Standardbedingungen mit Imidazol und TBSCl bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ S-**126** in den TBS-geschützten Ethylester **130** überführt (Schema 36).



Schema 36. Darstellung von TBS-geschütztem 3-Hydroxybutanal **131**.

(i) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 15 h, 0 °C → RT; (ii) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 2 h, -78 °C.

Anschließend wurde der Ethylester **130** bei -78 °C mit einer Ausbeute von 95 % selektiv zum Aldehyd reduziert. Hierbei musste stets darauf geachtet werden, dass die Reaktion auf dieser Temperatur gehalten wurde, da sonst eine Reduktion weiter zum Alkohol stattfindet.^[58]

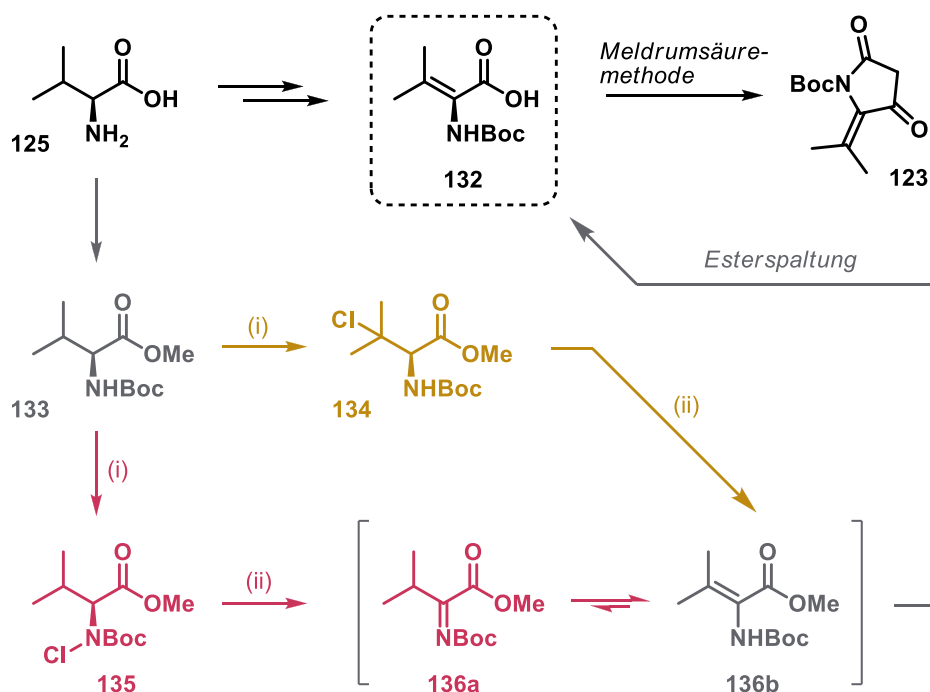
Auf diese Weise konnte der Aldehyd **131** als erster Baustein für die geplante WITTIG-Olefinierung über fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 56 % dargestellt werden.

2.2.3 Synthese von geschütztem Dehydrovalin **132**

Um den zweiten Baustein für die WITTIG-Olefinierung, das 3-Acetyltetramsäureylid **121**, zu synthetisieren, sollte zunächst die freie Tetramsäure **123** ausgehend von Boc-geschütztem Dehydrovalin **132** mittels der Meldrumsäuremethode dargestellt werden. Hierzu musste zunächst ein Zugang zu **132** gefunden werden, welches ursprünglich aus L-Valin (**125**) hervorgehen sollte (Schema 37).

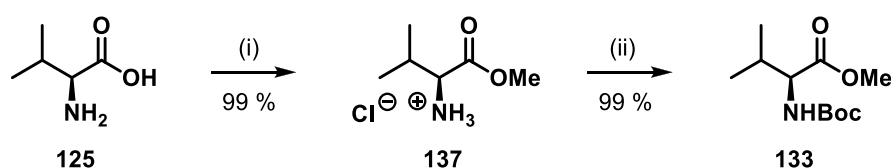
L-Valin (**125**) sollte im ersten Schritt in den Boc-geschützten L-Valinmethylester (**133**) überführt werden. Anschließend sollte diese Verbindung **133** entweder am β-Kohlenstoff zu **134** oder am Stickstoff zu **135** chloriert werden. Unter basischen Bedingungen sollten diese Verbindungen dehydrochloriert werden, um die Doppelbindung zu

erzeugen. Im Falle der Dehydrochlorierung von **135** bildet sich zunächst das Imin **136a**, welches laut Literatur^[59] bevorzugt zum Enamin **136b** tautomerisiert. Letzteres sollte dann durch Esterspaltung das Boc-geschützte Dehydrovalin (**132**) bilden. Nach JOUIN *et al.*^[41] sollte die Zyklisierung dann möglich sein.



Schema 37. Möglicher Zugang zu Boc-geschütztem Dehydrovalin (**132**) ausgehend von L-Valin (**125**). (i) Chlorierung; (ii) Dehydrochlorierung.

Verbindung **133** konnte ausgehend von L-Valin (**125**) über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 98 % nach der Vorschrift von SUDHAKAR *et al.*^[60] synthetisiert werden. (Schema 38).

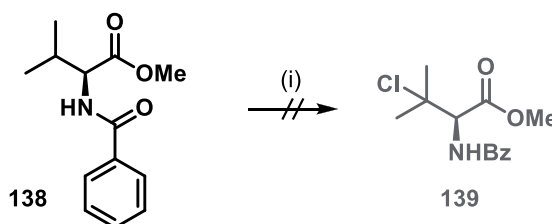


Schema 38. Darstellung von Boc-geschütztem L-Valinmethylester **133**. (i) SOCl₂, MeOH, 23 h, RT → *reflux*; (ii) Boc₂O, NEt₃, CH₂Cl₂, 17 h, RT.

Zunächst wurde mit Thionylchlorid in Methanol das L-Valinmethylester-Hydrochlorid (**137**) gebildet, welches mit Boc_2O unter basischen Bedingungen zum Methylester **133** umgesetzt wurde.

Nun musste, wie oben bereits beschrieben, **133** halogeniert werden, um eine gute Abgangsgruppe einzuführen, damit mittels Dehydrohalogenierung die Doppelbindung erzeugt werden könnte. In ersten Versuchen sollte der β -Kohlenstoff chloriert werden. Hierzu wurden zwei Varianten getestet:

• **β -Kohlenstoff-Chlorierung mit Sulfurylchlorid und Benzoylperoxid**



Schema 39. Gescheiterter Chlorierungsversuch von benzoylgeschütztem L-Valinmethylester (**138**).

(i) SO_2Cl_2 , Benzoylperoxid, Benzol, 1 h, *reflux*.

Sowohl EASTON *et al.*^[61] als auch BOWMAN *et al.*^[62] beschrieben in den 80er Jahren die Chlorierung des β -Kohlenstoffs ausgehend von benzoylgeschütztem L-Valinmethylester (**138**). Mittels Sulfurylchlorid und Benzoylperoxid sollte das chlorierte Valinderivat **139** zugänglich sein. Weder der Einsatz von katalytischen noch stöchiometrischen Mengen an Benzoylperoxid zeigten Erfolg. Auf dem Dünnschichtchromatogramm konnte zwar kompletter Umsatz beobachtet werden, jedoch waren im NMR-Spektrum des Rohprodukts keinerlei charakteristische Signale, welche der gewünschten Verbindung **138** entsprechen könnten, zu finden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte auch kein positives Ergebnis erzielt werden. So wurde diese Variante verworfen. Bei Verwendung der Boc-Schutzgruppe konnte auch nicht das richtige Produkt dargestellt werden.

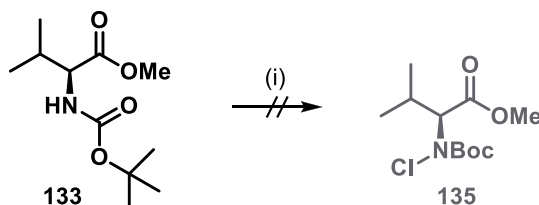
• **β -Kohlenstoff-Chlorierung mit Oxone[®] (Kaliumperoxomonosulfat) und NaCl**

In einem weiteren Versuch wurden Oxone[®], welches als Oxidationsmittel dienen soll, Natriumchlorid und Aluminiumoxid eingesetzt. Als Edukt wurde das benzoylgeschützte Valinat **138** verwendet. In Chloroform zeigte sich selbst in der Siedehitze nach fünf Stunden keinerlei Umsatz.

Da beide Versuche zu keinem Erfolg führten und in der Literatur deutlich mehr Beispiele zur *N*-Chlorierung als zur β -Kohlenstoff-Chlorierung zu finden sind, wurde sich im Weiteren auf die *N*-Chlorierung konzentriert.^[63] Hier sind bereits mehrere Verfahren zur Chlorierung von Stickstoffverbindungen beschrieben, wobei verschiedene Reagenzien auch verschiedene Nachteile mit sich bringen. So ist *tert*-Butylhypochlorit instabil und sehr gefährlich.^{[64],[65]} Natriumhypochlorit wird mit der Zeit inaktiv, so dass hohe Ausbeuten meist nur durch frisch zubereitete Lösung möglich sind. Hier sollte eine Lösung gefunden werden, welche nicht toxisch, sicher, mild und im besten Fall noch schnell und effizient ist. So wurden auch hier mehrere verschiedene Versuche unternommen:

• ***N*-Chlorierung mit Oxone[®] (Kaliumperoxomonosulfat) und NaCl**

In der Literatur wurde beschrieben, dass mit Oxone[®] unter Anwesenheit von Natriumchlorid und feuchtem Aluminiumoxid die Chlorierung am Stickstoff verschiedenster Verbindungen, wie acetyl-/Boc-geschützte primäre Amine, Amide oder auch acetyl-/Boc-geschützte Aminosäureester, möglich sei. Nach dem Protokoll von CURINI *et al.*^[66] wurde versucht, **133** zu **135** zu chlorieren.



Schema 40. Gescheiterter Chlorierungsversuch von Boc-geschütztem L-Valinmethylester (**133**).

(i) Oxone[®], NaCl, Al₂O₃ (feucht), CHCl₃, 5 h, *reflux*.

In der Literatur zeigen die Verbindungen kompletten Umsatz in einer Zeit zwischen zwei und vier Stunden. Da in dieser Zeit angeblich sogar Boc-geschützter Phenylalaninmethylester Umsatz zeigte und im Falle von Valinat **133** keinerlei Reaktion beobachtet wurde, wurde dieser Ansatz verworfen.

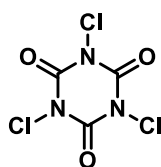
• *N-Chlorierung mit verschiedenen Reagenzien*

Weitere Versuche zur *N*-Chlorierung mit verschiedenen Reagenzien und **133** als Edukt sind in Tabelle 2 gezeigt.

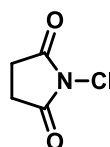
Tabelle 2. Verschiedene Chlorierungsversuche des Stickstoffs von **133**.

#	Reagenz	LM	<i>t</i>	<i>T</i>	Ergebnis	Literatur
1	NaOCl	MeOH	25 h	RT	kein Umsatz	-
2	NaOCl	Dioxan	23 h	RT	kein Umsatz	-
3	NCS	CH ₂ Cl ₂	18 h	RT	kein Umsatz	[59]
4	NCS	CCl ₄	70 h	<i>reflux</i>	kein Umsatz	[59]
5	TCCA	CH ₂ Cl ₂	35 h	RT	kaum Umsatz	[67]

Alle Ansätze wurden unter den jeweiligen Bedingungen durchgeführt. Da jeweils kein Umsatz zu beobachten war, wurden weitere Äquivalente der Reagenzien nachgelegt und nach weiterem Rühren ohne Umsatz die Temperatur für mehrere Stunden auf Siedehitze erhöht. Doch auch dann konnte bei allen Versuchen keine/kaum Umsetzung des Edukts detektiert werden. In Abbildung 24 sind die Strukturformeln von Trichlorisocyanursäure (TCCA) und *N*-Chlorsuccinimid (NCS) gezeigt.



140

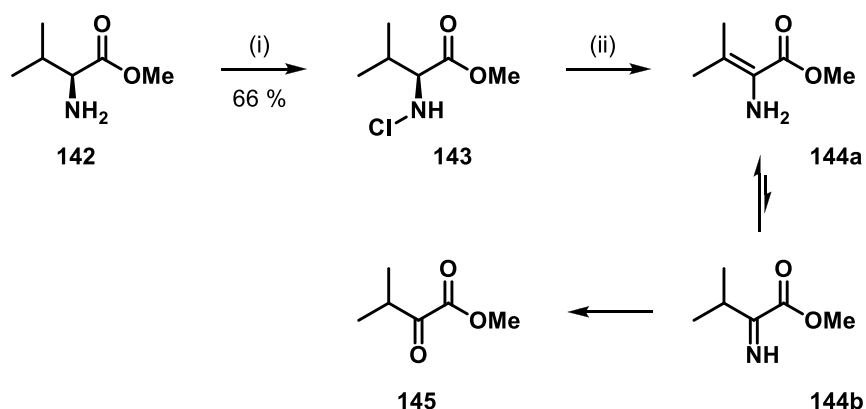


141

Abb.24. Strukturformeln von TCCA **140** und NCS **141**.

• *N*-Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid

Ein weiterer Versuch war die *N*-Chlorierung von dem ungeschützten L-Valinmethylester (**142**) (Schema 41). Hierzu musste zunächst das Hydrochlorid **137** mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzt werden. Anschließend konnte dann mit einer Ausbeute von 66 % unter der Verwendung von NCS das monochlorierte Produkt isoliert werden. Zusätzlich trat als Nebenreaktion Dichlorierung auf. Nach der Literatur^{[59],[68]} konnte anschließend die chlorierte Verbindung **143** mittels DBU zum Dehydrovalinmethylester **144** umgesetzt werden. Das Produkt konnte fast sauber isoliert werden.

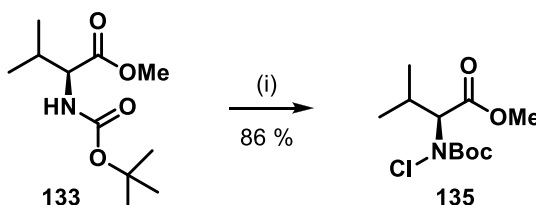


Schema 41. *N*-Chlorierung von L-Valinmethylester (**142**) mit anschließender Dehydrochlorierung und Nebenreaktion. (i) NBS, Et₂O, 15 h, 0 °C → RT; (ii) DBU, Et₂O, 2 h, RT.

Die Substanz hydrolysierte jedoch nach kürzerer Zeit und die Aufreinigung mittels Extraktion unter der Verwendung von Wasser erwies sich als problematisch. Da teilweise **144** als das Imin **144b** vorliegt, kann es mit Wasser den 2-Oxo-3-methylbuttersäuremethylester **145** bilden, was im ¹³C-NMR-Spektrum beobachtet wurde. Aufgrund der schwierigen Handhabung und des Arbeitens unter Licht- und Wasserausschluss wurde diese Variante nicht weiter verwendet, da zwischenzeitlich eine weitaus effektivere Methode entwickelt werden konnte, die im Folgenden dargestellt ist.

• *N*-Chlorierung mit Calciumhypochlorit

Letztendlich konnte eine milde und selektive Methode gefunden werden, um den Stickstoff erfolgreich zu chlorieren und den Boc-geschützten *N*-Chlorovalinmethylester (**135**) zu bilden. Hierbei wurde sich auf die Literatur von LARINOV *et al.*^{[69],[70]} bezogen (Schema 42).



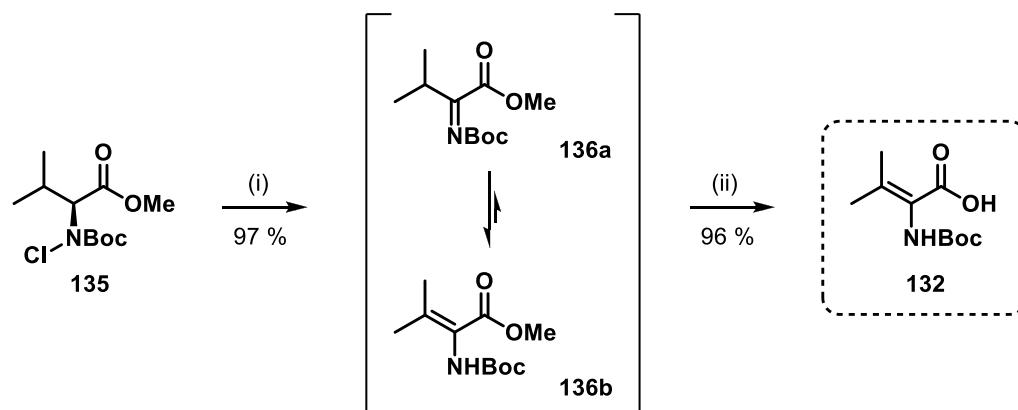
Schema 42. *N*-Chlorierung von **133** mit $\text{Ca}(\text{OCl})_2$. (i) $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , 16 h, 40 °C.

$\text{Ca}(\text{OCl})_2$ und Al_2O_3 (BROCKMANN V) wurden in CH_2Cl_2 vorgelegt und zusammen mit dem Edukt **133** über Nacht bei 40 °C gerührt. Nach komplettem Umsatz konnte die Reaktionslösung filtriert und ein reines Produkt **135** in Form eines farblosen Öls mit einer Ausbeute von 86 % erhalten werden. Um die gute Ausbeute zu reproduzieren, musste trockenes Lösungsmittel verwendet und unter Argonatmosphäre gearbeitet werden. Jedoch war das Produkt, im Gegensatz zu manch anderen chlorierten Verbindungen laut Literatur, an Licht stabil, was die Handhabung um einiges erleichterte.

Nachdem eine effiziente Methode zur *N*-Chlorierung gefunden wurde, konnte anschließend **135** mit DBU dehydrochloriert werden (Schema 43). Unter Einsatz einer äquimolaren Menge von DBU wurde **135** zum Imin **136a** umgesetzt, welches tautomerisiert und hauptsächlich in der Form des Enamins **136b** vorliegt. Das $\text{DBU} \times \text{HCl}$ -Salz konnte durch Filtration entfernt werden und nach säulenchromatographischer Aufreinigung liegt **136b** als weißer Feststoff vor.^{[59],[68]}

Im letzten Schritt musste nun noch der Ester **136** gespalten werden. Dies erfolgte mit Natriumhydroxyd in einer Dioxan/Wasser-Mischung (1:2). Bei 40 °C kann nach 17 Stunden das Boc-geschützte Dehydrovalin (**132**) mit 96 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten werden.

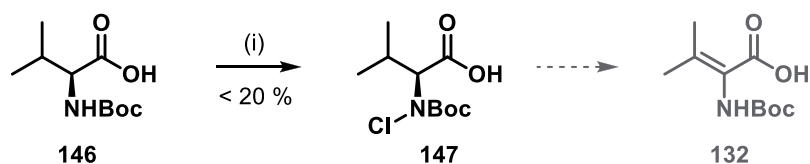
2.2 Totalsynthese von Cladosin C (2)



Schema 43. Darstellung von Boc-geschütztem Dehydrovalin (**132**) ausgehend von **135** über Dehydrochlorierung und Esterspaltung. (i) DBU, Et₂O, 3 h, RT; (ii) NaOH, Dioxan/H₂O (1:2), 17 h, 40 °C.

Somit konnte Boc-geschütztes Dehydrovalin (**132**) über fünf Stufen ausgehend von L-Valin (**125**) mit einer Gesamtausbeute von 79 % dargestellt werden.

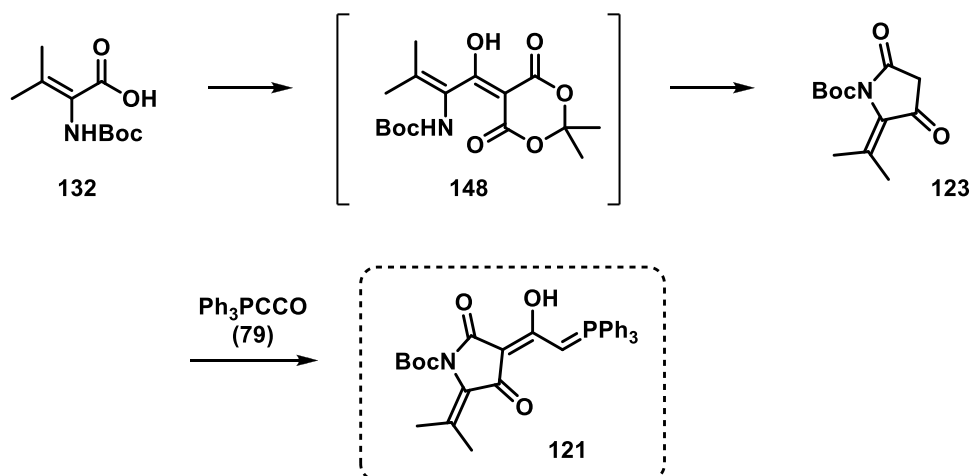
Zusätzlich wurde versucht, die Syntheseroute abzukürzen, indem Boc-geschütztes L-Valin (**146**) direkt zu **147** chloriert und dann mit DBU in die geschützte Aminosäure **132** überführt werden sollte (Schema 44). Bei der Chlorierung konnten jedoch nur Ausbeuten unter 20 % erhalten werden.



Schema 44. N-Chlorierung von Boc-geschütztem L-Valin (**146**). (i) Ca(OCl)₂, Al₂O₃, CH₂Cl₂, 18 h, 40 °C.

2.2.4 Versuche zur Darstellung der freien Tetramsäure ausgehend von Dehydrovalin-Derivaten

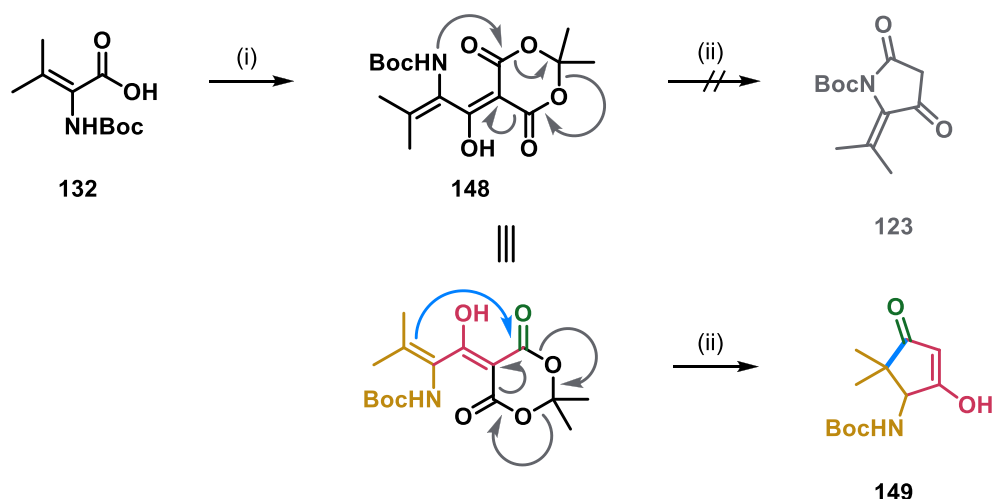
Nun sollte, wie in Schema 45 gezeigt, ausgehend von dem Boc-geschützten Dehydrovalin (**132**) über die Meldrumsäuremethode^[41] die freie Tetramsäure **123** gebildet werden. Diese sollte in einem zweiten Schritt mit Ketenylidentriphenylphosphoran (**79**) in den zweiten Baustein, das Tetramsäureacetylylid **121**, für die anschließende WITTIG-Olefinierung überführt werden.



Schema 45. Darstellung des Tetramsäureacetylylids **121** ausgehend von **132** über die freie Tetramsäure **123** mittels Meldrumsäuremethode.

132 wurde nach dem Protokoll von JOUIN *et al.* mit Meldrumsäure, DMAP und EDC \times HCl versetzt, um das Kondensationsprodukt **148** zu erhalten. Da bei der Verwendung von EDC gegenüber DCC eine leichtere Abtrennung der entstehenden Nebenprodukte möglich ist, wurde ersteres eingesetzt. Nach Aufarbeitung des Rohprodukts **148** wurde dieses in der Siedehitze in Ethylacetat gerührt, um unter Abspaltung von Aceton und CO_2 durch Ringschluss die freie Tetramsäure **123** darzustellen. Nach der Auswertung der NMR-Spektren konnte jedoch festgestellt werden, dass sich das gewünschte Produkt nicht gebildet hatte. Zudem war die Ausbeute der isolierten Substanz nach säulenchromatographischer Aufreinigung unter 50 % in Bezug auf das Edukt **132**. Nach genauerer Untersuchung zeigte sich, dass sich zwar **148** bildet, aber nicht weiter zu **123**

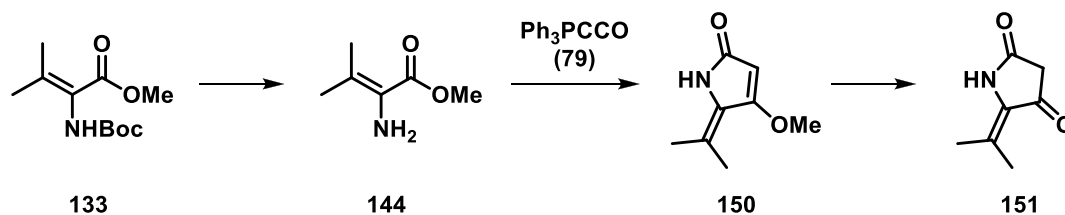
zyklisiert. Das Hauptprodukt, welches sich im zweiten Schritt des Ringschlusses bildete, konnte als die vinyloge Säure **149** identifiziert werden (Schema 46).



Schema 46. Postulierte Zyklisierung von α,β -ungesättigten Aminosäuren bei der Meldrumsäuremethode. (i) Meldrumsäure, DMAP, EDC \times HCl, CH_2Cl_2 , 21 h, RT; (ii) EtOAc, 30 min, *reflux*.

Durch die höhere Elektronendichte der Doppelbindung greift diese den Carbonyl-Kohlenstoff anstatt des freien Elektronenpaares des Stickstoffs an, so dass hier eine andere Zyklisierung als normalerweise stattfindet. Somit bildet sich ein anderer Fünfring. Scheinbar können auf diese Weise keine freien Tetramsäuren ausgehend von α,β -ungesättigten Aminosäuren über die Meldrumsäuremethode dargestellt werden.

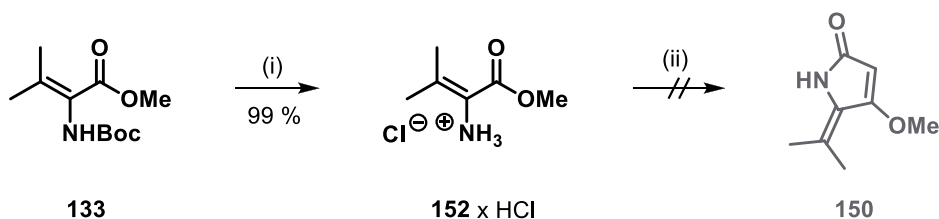
Als Alternative sollte die freie Tetramsäure über die Dominosynthese nach SCHOBERT *et al.* (Kapitel 1.6.1) synthetisiert werden (Schema 47).



Schema 47. Darstellung der freien Tetramsäure **151** ausgehend von Dehydrovalinat **133** über die Dominosynthese.

Im ersten Schritt sollte das geschützte Dehydrovalinat **133** zunächst entschützt werden, um anschließend nach Addition von Ketenylidentriphenylphosphoran (**79**) am Stickstoff von **144** mittels einer intramolekularen WITTIG-Olefinierung das Tetramat **150** bilden zu können. Dieses soll abschließend zur freien Tetramsäure **151** umgesetzt werden.

Zunächst wurde **133** unter sauren Bedingungen entschützt. Um die Bildung einer wie oben bereits beschriebenen α -Oxo-Carbonsäure zu vermeiden, wurde unter Schlenk-Bedingungen gearbeitet und somit die benötigte Säure (hier Salzsäure) zur Entschützung *in situ* aus Acetylchlorid und Methanol erzeugt. Die Entschützung war in quantitativen Ausbeuten möglich. Das gebildete Dehydrovalinat-Hydrochlorid **152** \times HCl konnte so als weißer Feststoff rein erhalten werden. Anschließend sollte mittels Triethylamin das Hydrochlorid *in situ* freigesetzt werden und nach Zugabe von Ketenylidentriphenylphosphoran (**79**) und einer katalytischen Menge Benzoesäure in THF in der Siedehitze **152** zum Tetramat **150** zyklisiert werden (Schema 48).



Schema 48. Versuch der Darstellung von Tetramat **150** über die Dominosynthese. (i) Acetylchlorid, Methanol, Dioxan, 90 min, 0 °C \rightarrow RT; (ii) **79**, Benzoesäure, THF, *reflux*.

Nach mehreren Versuchen konnte jedoch jedes Mal nur Zersetzung des Eduktes festgestellt werden.

Da es sowohl über die Meldrumsäuremethode nach JOUIN *et al.*^[41] als auch über die Dominosynthese nach SCHOBERT *et al.*^[39] nicht möglich war, die freie Tetramsäure als Vorstufe des Tetramsäureacetylylids **121**, welches für die geplante WITTIG-Olefinierung nötig ist, darzustellen, wurde ein neuer retrosynthetischer Ansatz überlegt.

2.2.5 Neuer retrosynthetischer Ansatz nach LEY *et al.*

Da es nicht möglich war, Cladosin C bzw. alle seine Vorstufen der geplanten Retrosynthese aus Kapitel 2.2.1 darzustellen, musste ein neuer Ansatz gefunden werden. In Abbildung 25 ist Cladosin C (2) mit den neuen möglichen Bindungsschnitten gezeigt.

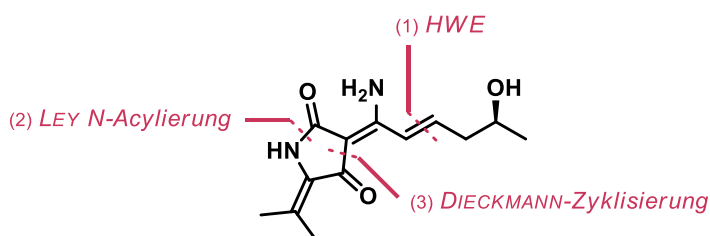
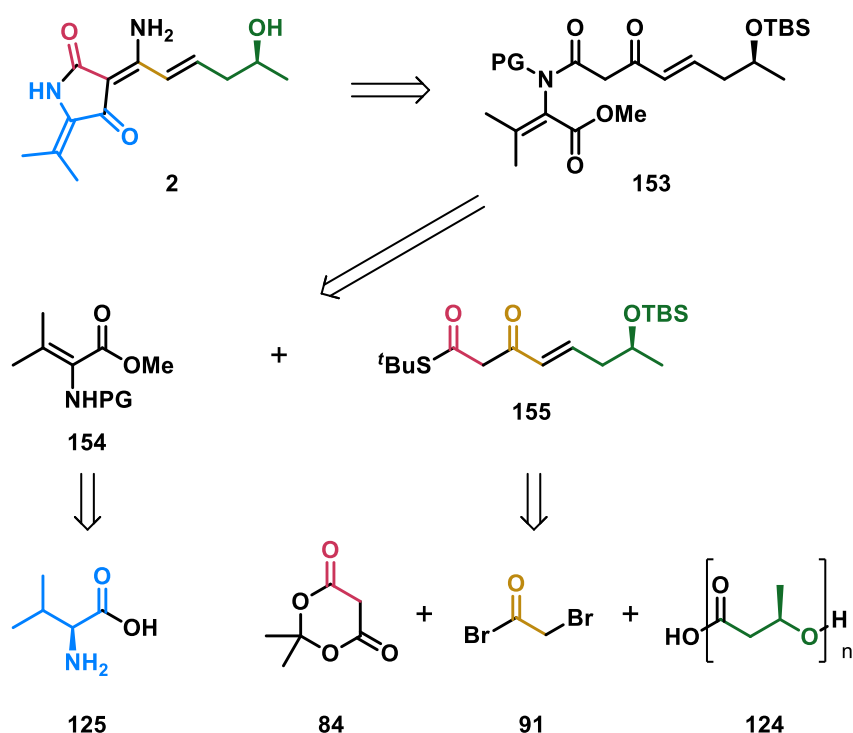


Abb.25. Mögliche Bindungsschnitte von Cladosin C (2) nach der neuen Retrosynthese.

Der neue retrosynthetische Ansatz nach der Methode von LEY *et al.*^[46] ist in Schema 49 dargestellt.

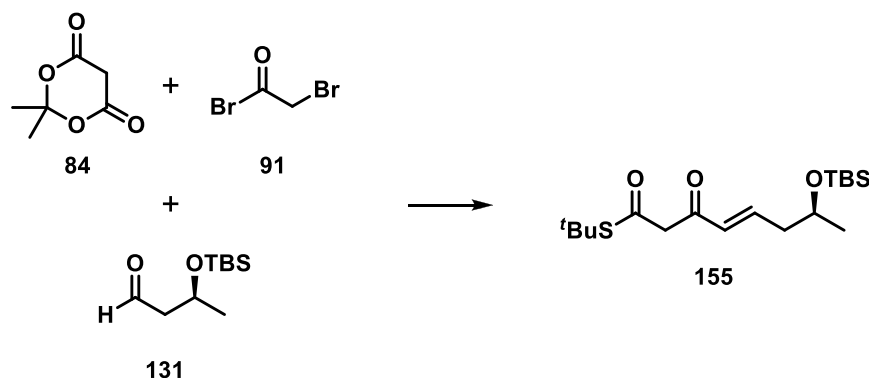


Schema 49. Neuer retrosynthetischer Ansatz nach LEY *et al.*

Cladosin C (**2**) soll über das β -Ketoamid **153** synthetisiert werden. Letzteres soll über eine DIECKMANN-Zyklisierung den Ringschluss zur 3-Acyltetramsäure bilden und in den finalen Schritten entschützt und zur 3-Enamintetramsäure umgesetzt werden. **153** soll aus den Bausteinen Dehydrovalinat **154** und β -Keto-Thioester **155** über eine Aminolyse aufgebaut werden. **154** soll nach der Vorgehensweise aus Kapitel 2.2.3 aus L-Valin (**125**) und **155** aus Meldrumsäure (**84**), Bromoacetyl bromid (**91**) und dem Aldehyd **131**, wie in Kapitel 1.6.4 beschrieben, dargestellt werden. Der Aldehyd **131** ist, wie in Kapitel 2.2.2 gezeigt, aus PHB (**124**) zugänglich.

2.2.6 Darstellung des β -Keto-Thioesters **155**

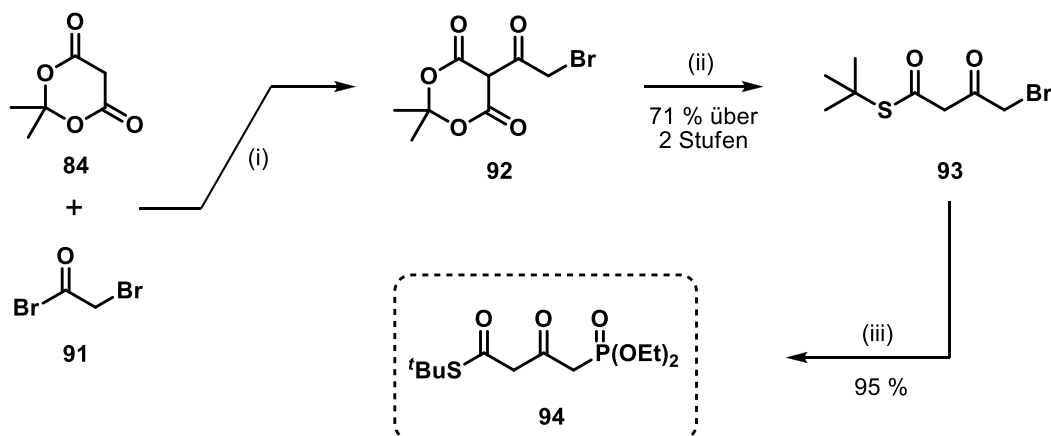
Der β -Keto-Thioester **155** sollte, wie in Kapitel 1.6.4 beschrieben, ausgehend von den drei Komponenten **84**, **91** und **131** nach der Literatur von LEY *et al.*^[71] gebildet werden (Schema 50).



Schema 50. Darstellung des β -Keto-Thioester **155** ausgehend von Meldrumsäure (**84**), Bromoacetyl bromid (**91**) und dem Aldehyd **131**.

Zunächst sollte Meldrumsäure (**84**) mit Bromoacetyl bromid (**91**) umgesetzt werden. Durch Substitution im Basischen wurde das Meldrumsäureaddukt **92** gebildet. Nach Extraktion des Rohprodukts wurde dieses in Benzol mit *tert*-Butylthiol umgesetzt, welches durch einen nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Schwefels an den Carbonyl-Kohlenstoff von **92** unter Abspaltung von Aceton und CO₂ in den Bromo-

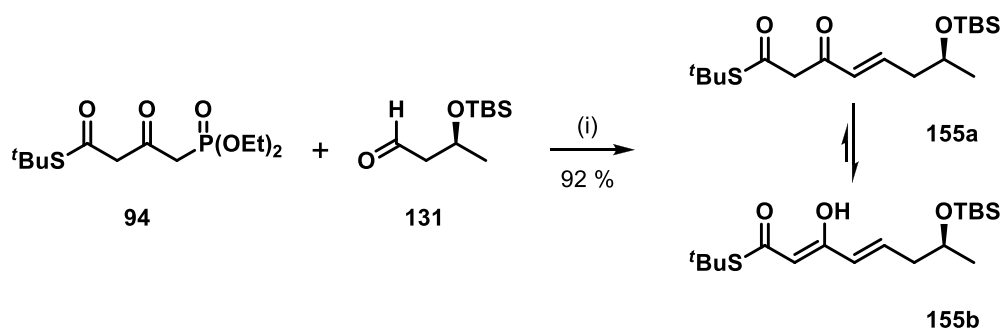
Thioester **93** übergeht. Über zwei Stufen konnte hier eine Ausbeute von 71 % erzielt werden.



Schema 51. Darstellung des Phosphonat-Bausteins **94** für die HWE-Reaktion. (i) Pyridin, CH_2Cl_2 , 2 h, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; (ii) $t\text{BuSH}$, Benzol, 2 h, *reflux*; (iii) 1. Na, Diethylphosphit, THF, 3 h, *reflux*; 2. NaH, **93**, Lösung aus 1., THF, 18 h, RT.

Mittels einer ARBUSOW-Reaktion wurde anschließend **93** mit einer Ausbeute von 95 % in das Phosphonat **94** überführt. Dieses stand somit als erster Baustein für die geplante HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (Schema 52) zur Verfügung.

Als zweiter Baustein sollte der TBS-geschützte Aldehyd **131** eingesetzt werden. Die Synthese hierzu wurde bereits in Kapitel 2.2.2 ausführlich beschrieben.



Schema 52. HWE-Reaktion von **94** mit **131** zum β -Keto-Thioester **155**. (i) 1. **94**, $n\text{-BuLi}$, THF, 30 min, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 2. **131**, THF, 3 h, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

Für die HWE-Reaktion wurden mehrere Basen gescreent. Hierbei erwies sich n -Butyllithium als die effektivste Base. Zusätzlich konnte nach einer Zeit von 30 Minuten für

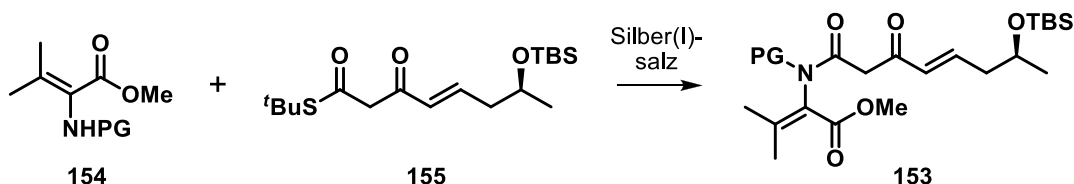
die Deprotonierung von **94** und anschließender Zugabe des Aldehyds **131** die besten Ausbeuten erzielt werden. So konnte **155** in einem Verhältnis von Keto- (**155a**) zu Enolform (**155b**) von 1:4 in CDCl_3 erhalten werden. Um diese Ergebnisse zu reproduzieren, war es wichtig unter Schlenk-Bedingungen zu arbeiten. Eine Übersicht ist in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3. Screening verschiedener Basen für die HWE-Reaktion.

#	Base	<i>t</i> der Deprotonierung	<i>t</i> insgesamt	<i>T</i> bei Zugabe von 131	Ausbeute
1	NaH	60 min	2 h	0 °C	37 %
2	KHMDS	30 min	8 h	-78 °C	21 %
3	<i>n</i> -BuLi	15 min	3,5 h	-78 °C	48 %
4	<i>n</i> -BuLi	30 min	3,5 h	-78 °C	92 %
5	<i>n</i> -BuLi	60 min	4 h	-78 °C	32 %

2.2.7 Aminolyse zur Darstellung des β -Ketoamids **153**

Die anschließende Aminolyse sollte nach der Literatur von LEY *et al.*^[46] durchgeführt werden.

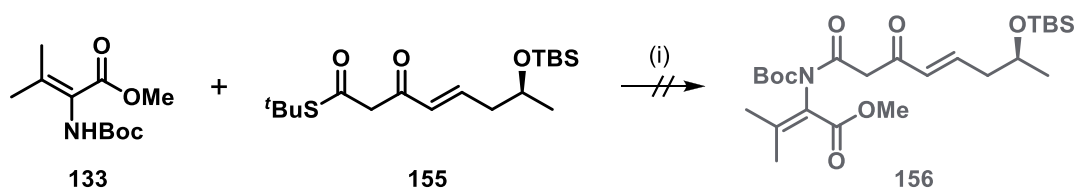


Schema 53. Aminolyse nach LEY *et al.*

LEY *et al.* beschreibt, dass die Aminolyse nur mit elektronenschiebenden Gruppen (EDG) am Stickstoff oder freien Aminen möglich ist, jedoch nicht mit elektronenziehenden Gruppen (EWG). Dies konnte bei ersten Versuchen, bei welchen das Boc-geschützte Dehydrovalinat **133** eingesetzt wurde, bestätigt werden. Unter der

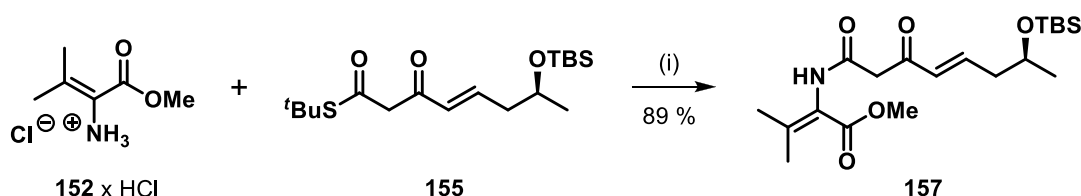
2.2 Totalsynthese von Cladosin C (2)

Verwendung von Siber(I)-trifluoracetat als das entsprechende Silbersalz konnte keinerlei Umsatz nach drei Stunden beobachtet werden (Schema 54).



Schema 54. Gescheiterte Aminolyse unter Verwendung der Boc-Schutzgruppe.

Somit wurde als Aminosäure-Baustein das bereits dargestellt Dehydrovalinmethylester-Hydrochlorid (**152** × HCl) verwendet. Dieses wurde zunächst *in situ* bei 0 °C mit Triethylamin freigesetzt. Nach der Zugabe des Thioesters **155** und Siber(I)-trifluoracetat konnte nach drei Stunden unter Lichtausschluss und unter Verwendung von Molekularsieb das gewünschte β-Ketoamid **157** erhalten werden.



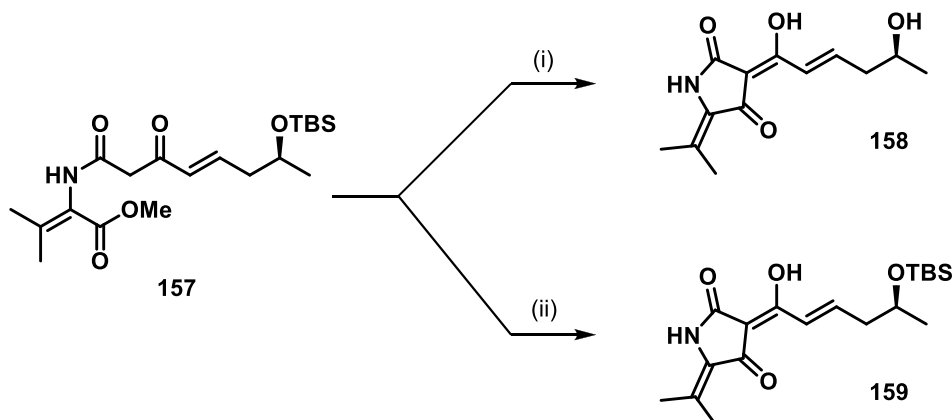
Schema 55. Kupplung von **152** mit **155** mittels Aminolyse zum β-Ketoamid **157**. (i) NEt₃, AgOOCF₃, Molekularsieb-Puder (4 Å), THF, 3 h, 0 °C → RT.

Beste Ausbeuten von 89 % konnten hierbei bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel und zwei Äquivalente Silbersalz erzielt werden. Die Verwendung von 2,5 Äquivalenten oder CH₂Cl₂ als Lösungsmittel in den verschiedenen Kombinationen ließ teilweise die Ausbeute auf unter 50 % sinken.

2.2.8 DIECKMANN-Zyklisierung des β -Ketoamids **157** zur 3-Acyltetramsäure

Bei der DIECKMANN-Zyklisierung wurde sich zunächst auch nach der Literatur von LEY *et al.*^[46] gerichtet. Diese sollte unter basischen Bedingungen erfolgen. Die Literatur beschreibt, dass auch hier eine elektronenschiebende Gruppe am Stickstoff von Vorteil ist. Mit EDGs erfolgt die Zyklisierung in wenigen Minuten. Bei freien Amiden dauert der Ringschluss deutlich länger, wobei zusätzlich die Reaktion bei wesentlich höheren Temperaturen durchgeführt werden muss. Bei verschiedenen Systemen, welche von LEY *et al.* getestet wurden, lagen die Ausbeuten der freien Amide unter 60 %, wobei die Gefahr besteht, dass am C-5 des gebildeten Rings teilweise Racemisierung auftreten kann.

Da es im Falle von Cladosin C (**2**) aufgrund der Doppelbindung an C-5 des Tetramsäuregerüsts kein Stereozentrum gibt, ist diese Problematik nicht von Bedeutung. So wurde zunächst versucht, den Ring unter Verwendung von TBAF zu schließen. Das Fluorid-Anion dient hier als Base. Gleichzeitig sollte die TBS-Schutzgruppe entfernt werden. Somit müsste in einem finalen Schritt nur noch die 3-Acyl- in eine 3-Enamintetramsäure umgewandelt werden.



Schema 56. DIECKMANN-Zyklisierung des β -Ketoamid **157**. (i) TBAF, THF, 24 h, *reflux*; (ii) NaOMe, MeOH, 22 h, *reflux*.

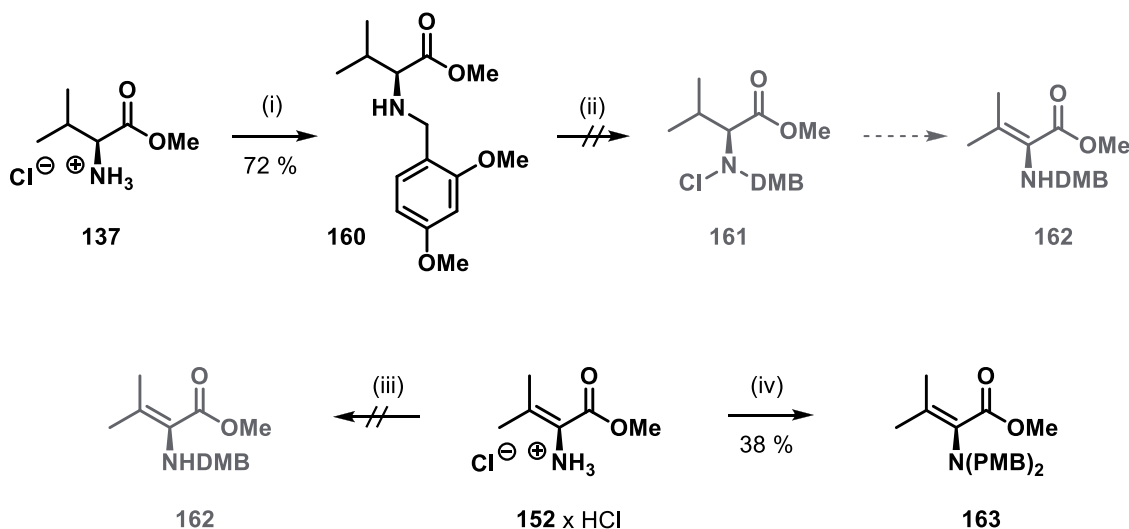
Zunächst wurde die Reaktion nur bei Raumtemperatur durchgeführt. Beim Einsatz von zehn Äquivalenten TBAF konnte nach 23 Stunden lediglich die Entschützung

beobachtet werden. So musste die Reaktion bei höheren Temperaturen, wie oben beschrieben, durchgeführt werden. In der Siedehitze und unter Verwendung von 10 Äquivalenten war laut Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie die Reaktion nach 24 Stunden abgeschlossen. Wie häufig bei TBAF-Entschützungen beobachtet, war das Rohprodukt stark verunreinigt. Auch durch Extraktion mit Diethylether konnte das überschüssige TBAF nicht restlos entfernt werden. Durch eine Säure-Base-Extraktion konnte das Produkt zwar sauber isoliert werden, doch die Ausbeute sank auf unter 30 %. Jedoch konnte stattdessen durch säulenchromatographische Aufreinigung über *RP*-Säule Ausbeuten von 77 % erhalten werden. Nach Auswertung der NMR-Spektren und der massenspektrometrischen Daten konnte bestätigt werden, dass es sich um das gewünschte Produkt handelt. Jedoch zeigte das Polarimeter einen Drehwert von 0 an, was theoretisch nicht der Fall sein sollte, zumal der Drehwert des Edukts noch im positiven Bereich lag. Scheinbar ist hier aufgrund der harschen Bedingungen bei der Entschätzung eine Racemisierung aufgetreten. Dieses Negativergebnis war auf diese Weise reproduzierbar.

Für einen zweiten Ansatz des Ringschlusses wurde Natriummethanolat als Base und Methanol als Lösungsmittel eingesetzt (Schema 56). Beim Einsatz von einem Äquivalent Base war selbst nach 48 Stunden noch kein kompletter Umsatz zu erkennen. Nach Verwendung von zwei Äquivalenten dauerte die Reaktion nur noch 22 Stunden, jedoch war der Drehwert immer noch annähernd 0.

So wurde versucht, den DMB-Dehydrovalinmethylester (**162**) für die Aminolyse und anschließende Zyklisierung darzustellen (Schema 57), da mit EDGs die Zyklisierung unter sanfteren Bedingungen und schnell erfolgen soll. Ausgehend von dem L-Valinmethylester-Hydrochlorid (**137**) konnte anlehnend an die Literatur^[72] nach basischer Freisetzung das Imin unter Verwendung von 2,4-Dimethoxybenzaldehyd gebildet werden, welches zum DMB-geschützten L-Valinmethylester (**160**) mit einer Ausbeute von 72 % reduziert wurde. Jedoch können, wie sich auch nach einigen Versuchen zeigte, sekundäre Amine nach der Methode mit Calciumhypochlorit (Kapitel 2.3) nicht chloriert werden. Für die erfolgreiche Chlorierung benötigt es ein Amid oder Carbat, wie es im Falle der Boc-Schutzgruppe ist.^[69] Eine DMB-Schätzung des Dehydrovalinmethylester (**152**) war auch nicht möglich. Nach Freisetzung des Hydrochlorids **152** × HCl mit Triethylamin konnte unter Verwendung von 2,4-Dimethoxybenzaldehyd kein Produkt gefunden werden. Nach Verwendung von

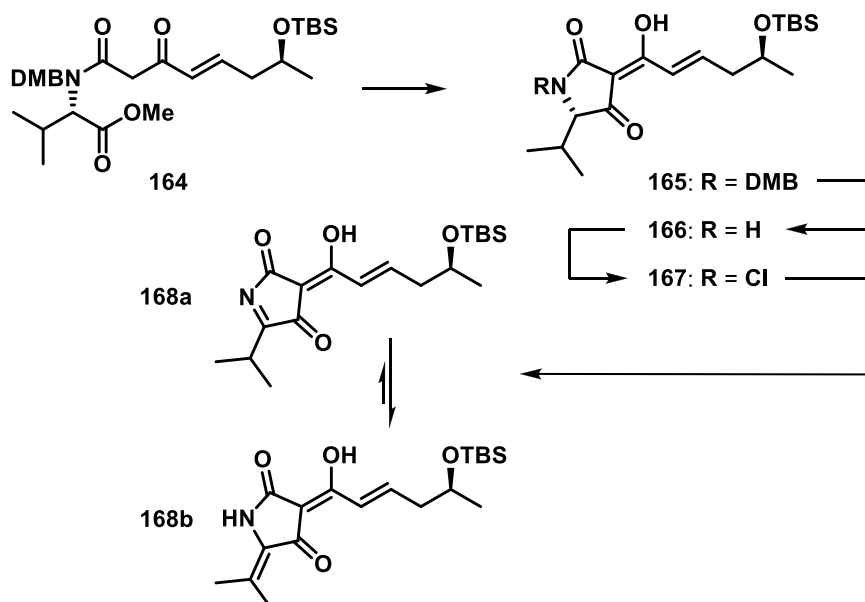
DIPEA als Base und *para*-Methoxybenzylchlorid als Elektrophil in DMF nach der Vorschrift von YOSHIMURA *et al.*^[73] konnte nach verschiedenen Reaktionszeiten und verschiedenen Äquivalentmengen der Reagenzien ausschließlich das zweifach geschützte Produkt **163** mit einer maximalen Ausbeute unter 40 % gefunden werden.



Schema 57. Versuche zur Darstellung von DMB-Dehydrovalinmethylester (**162**). (i) 1. NEt₃, DMB-Aldehyd, MeOH, 3,5 h, 0 °C → RT; 2. NaBH₄, MeOH, 2 h, RT; (ii) Ca(OCl)₂, Al₂O₃, CH₂Cl₂, 40 °C; (iii) 1. NEt₃, DMB-Aldehyd, MeOH, 7 h, 0 °C → RT; 2. NaBH₄, MeOH, 1 h, RT; (iv) DIPEA, PMBCl, DMF, 19 h, 50 °C.

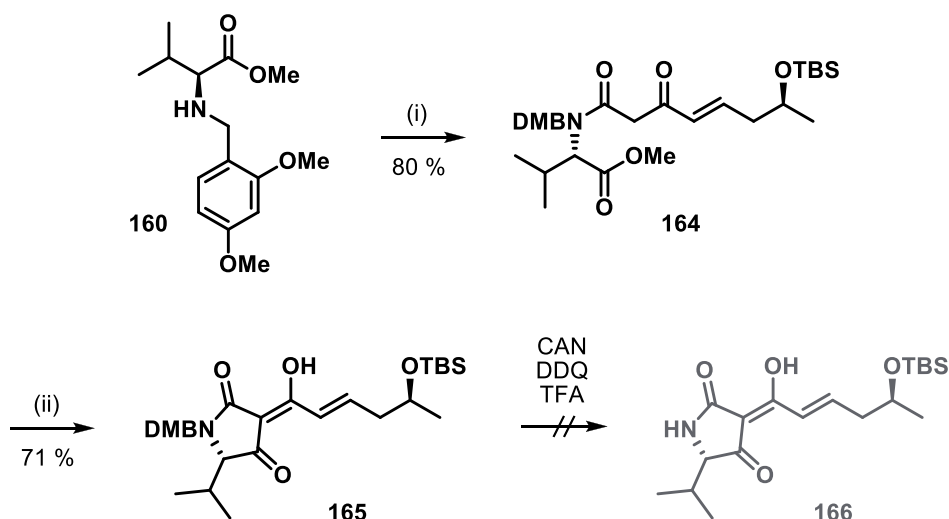
Somit wurde eine andere Idee verfolgt. Zunächst sollte das DMB-geschützte β -Ketoamid **164** dargestellt werden. Dieses sollte nun unter den milderen Bedingungen zu **165** zyklisieren und nach Entschützung zu **166** sollte versucht werden, die Doppelbindung über Chlorierung (→ **167**) und Dehydrochlorierung (→ **168**) erst später zu erzeugen (Schema 58).

2.2 Totalsynthese von Cladosin C (2)



Schema 58. Alternativroute zur Realisierung der DIECKMANN-Zyklisierung.

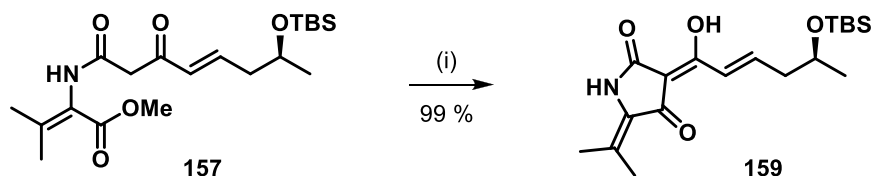
Das bereits dargestellte DMB-Valinat **160** wurde mit dem β -Keto-Thioester **155** nach den bereits oben beschriebenen Bedingungen zur Aminolyse zum Amid **164** umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von drei Stunden konnte eine Ausbeute von 80 % erhalten werden. Im nächsten Schritt erfolgte nun die Zyklisierung zur 3-Acetyltetramsäure **165**. Wie erwartet, war diese nach zehn Minuten unter Verwendung von drei Äquivalenten Natriummethanolat in Methanol abgeschlossen. Es konnten nach Extraktion 71 % reines Produkt, welches einen Drehwert stark von 0 abweichend aufweist, isoliert werden (Schema 59). Die anschließende Entschützung des Stickstoffs zeigte keine positiven Ergebnisse. Unter der Verwendung von CAN und DDQ konnte kein gewünschtes Produkt erhalten werden. Mit TFA konnte bei einem ersten Testansatz die Tetramsäure entschützt und sogar eine Aubeute von 60 % erzielt werden, Jedoch war dieses Ergebnis in einem größeren Maßstab unter Verwendung verschiedener Chargen Säure nicht mehr reproduzierbar. So wurde auch dieser Ansatz verworfen.



Schema 59. Aminolyse und DIECKMANN-Zyklisierung ausgehend von DMB-L-Valinmethylester (**160**).

(i) NEt_3 , **155**, AgOOCCF_3 , Molekularsieb-Puder (3 Å), THF, 3 h, 0 °C \rightarrow RT. (ii) NaOMe, MeOH, 10 min, RT.

Somit wurde erneut auf den ursprünglichen Ansatz zurückgegriffen und verschiedene Basen für den Ringschluss getestet. Bei der Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat verschwand zwar das Signal der Methylgruppe des Esters, was für einen Ringschluss erforderlich ist, jedoch konnten die übrigen Signale nicht dem gewünschten Produkt **159** zugeordnet werden. Mit *n*-Butyllithium konnte kein Umsatz beobachtet werden. Schließlich konnte jedoch festgestellt werden, dass bei der Erhöhung der Äquivalente von Natriummethanolat die Reaktionszeit deutlich verkürzt werden konnte. Beim Einsatz von fünf Äquivalenten konnte innerhalb von einer Stunde das komplette Edukt **157** umgesetzt und eine quantitative Ausbeute erzielt werden. Zudem wurde im Anschluss ein positiver Drehwert gemessen.



Schema 60. Darstellung der 3-Acyltetramsäure **159**. (i) NaOMe, MeOH, 1 h, *reflux*.

2.2 Totalsynthese von Cladosin C (2)

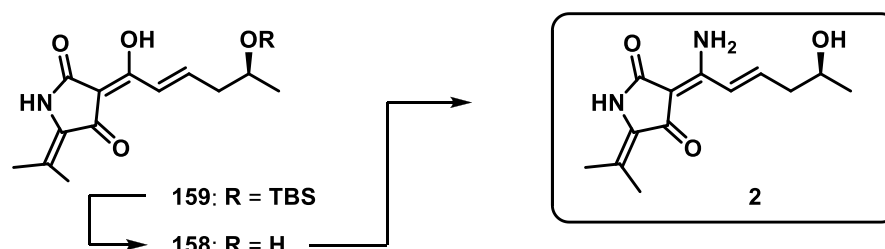
Die verschiedenen Bedingungen für den Ringschluss sind in Tabelle 4 nochmals zusammengefasst.

Tabelle 4. Verschiedene Bedingungen zur Zyklisierung von **157** zur Tetransäure **159**.

#	Base	eq	t	Ausbeute von 159	Bemerkung
1	TBAF	10,0	24 h	---	Entschützung und Racemisierung
2	KO ^t Bu	2,0	5 h	---	
3	<i>n</i> -BuLi	2,0	24 h	---	kein Umsatz
4	NaOMe	1,0	48 h	---	kein kompletter Umsatz
5	NaOMe	2,0	22 h	---	Racemisierung
6	NaOMe	5,0	1 h	99 %	

2.2.9 Entschützung und Aminierung zur 3-Enamintetransäure Cladosin C (2)

Im nächsten Schritt sollte zunächst die Schutzgruppe entfernt werden und anschließend durch Aminierung die Hydroxygruppe in eine Aminogruppe überführt werden, so dass der Naturstoff Cladosin C (**2**) erhalten wird.

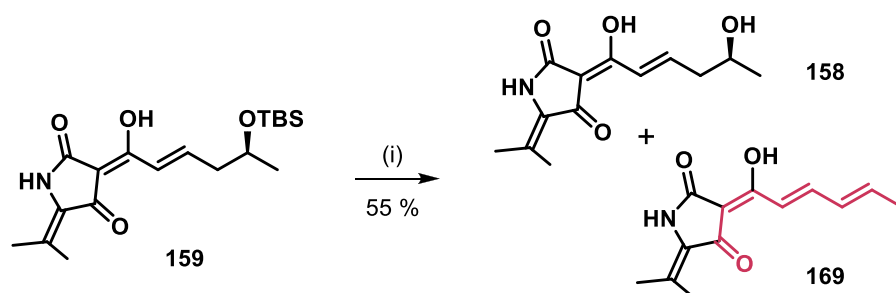


Schema 61. Darstellung von Cladosin C (**2**) nach Entschützung und Aminierung von **159**.

Da die Entschützung von Silylethern mit TBAF meist eine hohe Zahl an Äquivalenten benötigt und die Reaktion zudem lange dauert und meist sehr unsauber verläuft, was im

Fälle von Tetramsäuren besondere Probleme bereitet, da die Aufreinigung sich oft als sehr schwierig erweist, wurde HF als Entschützungsreagenz gewählt.

Die Reaktion wurde in einer 55 %igen HF in Pyridin/THF-Lösung (1:1) für 15 Minuten gerührt. Nach dieser kurzen Zeit zeigte das Dünnschichtchromatogramm kompletten Umsatz des Edukts. Nach Aufreinigung über eine *RP*-Säule und anschließender Analytik konnte jedoch noch eine zweite Verbindung detektiert werden, welche nicht abgetrennt werden konnte.



Schema 62. Entschützung von **159** mit HF unter Bildung von **158** und dem Nebenprodukt **169** mit seiner konjugierten Seitenkette (rot). (i) HF in Pyridin (55%ig), THF, 15 min, RT.

An der Seitenkette spaltete sich anscheinend H_2O ab, so dass ein bevorzugtes, konjugiertes System entstand. Dies konnte auch über die Massenspektrometrie und analytische HPLC nachgewiesen werden.

Abbildung 26 zeigt das Chromatogramm nach einem Lauf über die analytische HPLC. Die zwei eng zusammenfallenden, vorderen Signale sind wahrscheinlich die Rotamere des Nebenprodukts **169** und das zweite Signal ist das gewünschte Produkt **158**. Dieser Effekt konnte unter Verwendung von HF bei verschiedenen Konzentrationen und/oder Reaktionszeiten nicht vermieden werden, da möglicherweise die Eliminierung kurz nach der Entschützung eintritt, während gleichzeitig noch Edukt **159** vorliegt.

2.2 Totalsynthese von Cladosin C (2)

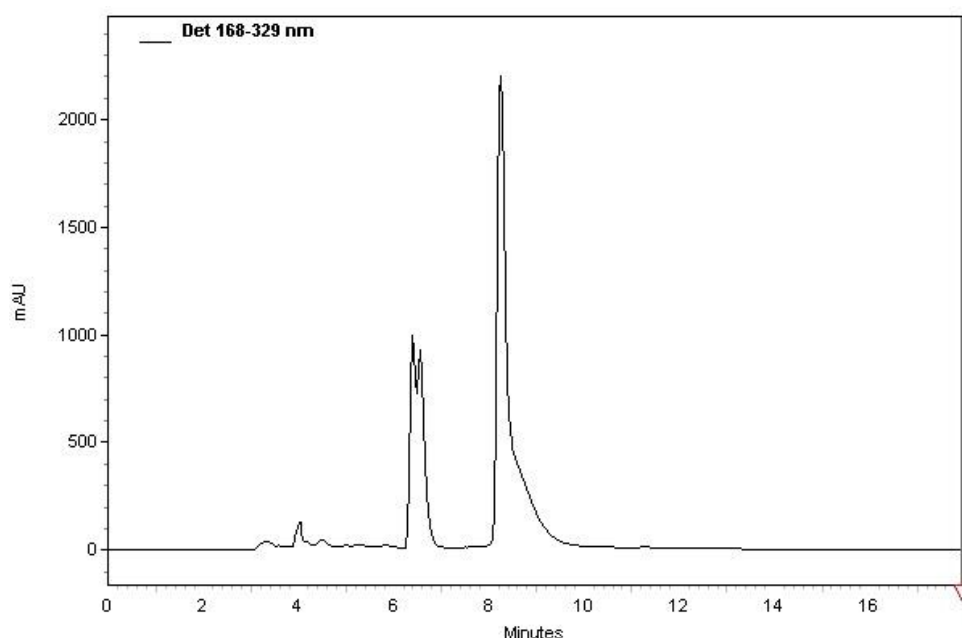
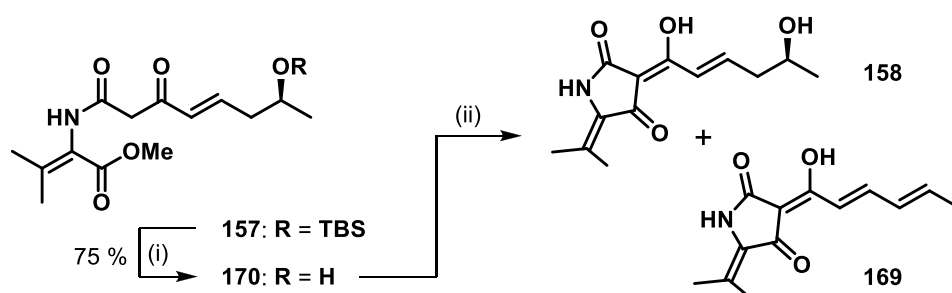


Abb.26. HPLC-Chromatogramm der Entschützung von **159** mit HF.

Somit wurde versucht, die TBS-Schutzgruppe im Säuren in Anlehnung an NAKAMURA *et al.*^[74] zu entfernen. Bei einer Lösung aus konzentrierter Salzsäure in Methanol in einem Verhältnis aus 1:5 konnte nach einer Reaktionszeit von weniger als 30 Minuten jedoch der selbige Effekt wie mit HF beobachtet werden.

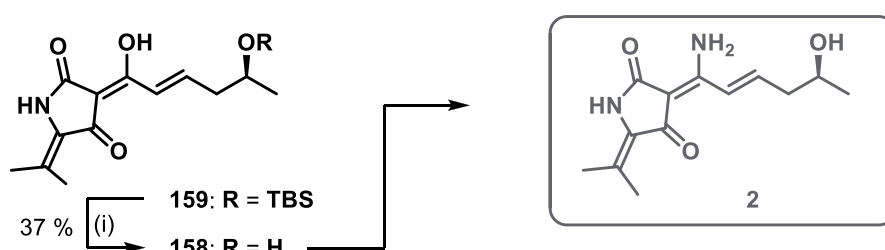
So war die Idee, dass vor der DIECKMANN-Zyklisierung die Schutzgruppe bereits abgenommen werden und erst dann der Ringschluss eingeleitet werden sollte. (Schema 63).



Schema 63. Entschützung von **157** mit HF und anschließende DIECKMANN-Zyklisierung. (i) HF in Pyridin (70 %ig), THF, 1,5 h, RT; (ii) NaOMe, MeOH, 1,5 h, *reflux*.

Das β -Ketoamid **157** konnte mittels HF innerhalb von 90 Minuten ohne weitere Probleme mit einer Ausbeute von 75 % entschützt werden. Die darauffolgende Zyklisierung zeigte jedoch erneut, dass Eliminierung eintrat und eine Mischung aus den Verbindungen **158** und **169** vorlag. Bei längeren Reaktionszeiten verlagerte sich das Verhältnis zu Gunsten des Nebenprodukts **169**.

Scheinbar sind die Bedingungen, welche bis dahin getestet wurden, zu aggressiv, so dass ein milderes Milieu erzeugt werden muss, um die Nebenreaktion zu vermeiden. Unter diesen Erkenntnissen wurde trotz der oben beschriebenen Nachteile TBAF als Reagenz getestet. Da wie erwartet das Rohprodukt stark verunreinigt war, wurde dieses mittels *RP*-Säule aufgereinigt und es konnten 37 % Ausbeute der gewünschten 3-Acyltetramsäure **158** erhalten werden. Bei dieser Reaktion ließen sich keine besseren Ausbeuten erzielen, jedoch konnte keine Bildung des Nebenprodukts **169** beobachtet werden (Schema 64).



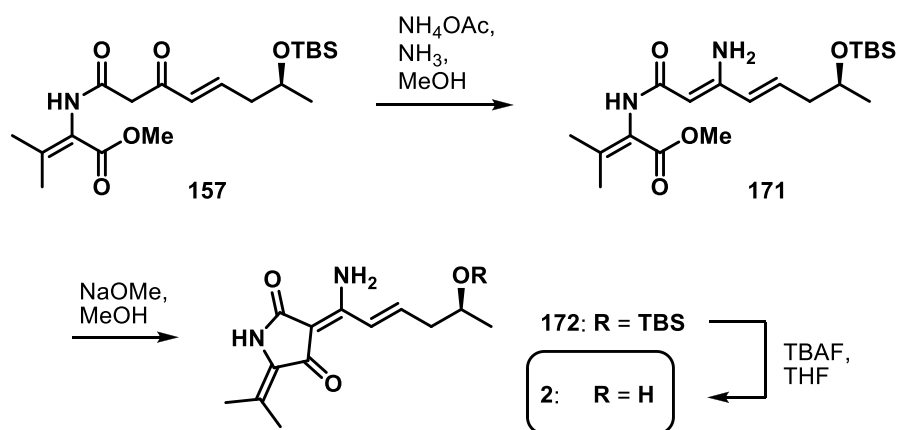
Schema 64. Entschützung von **159** mit TBAF. (i) TBAF, THF, 21 h, RT.

Im letzten Schritt sollte nun noch die Aminierung durchgeführt werden. Zunächst wurde die Methode nach SCHERKENBECK *et al.*^[35] getestet. Hierbei wurde die 3-Acyltetramsäure **158** in einer Ammoniak-(25 % in H₂O)/Dioxan-Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden zeigte sich keinerlei Umsatz, so dass die Temperatur zunächst auf 50 °C und nach weiteren zwei Stunden auf 70 °C erhöht wurde. Bei letzterer Temperatur wurde die Reaktionslösung nochmals für 15 Stunden gerührt. Nach insgesamt 41 Stunden wurde die Reaktion aufgearbeitet und es wurde eine Rohausbeute von 44 % erhalten. Nach Aufreinigung mittels *RP*-Säule konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von weniger als 20 % fast rein isoliert werden. Diese Ergebnisse waren unter den genannten Bedingungen bei wiederholten Versuchen jedoch nicht reproduzierbar. HANSEN *et al.*^[75] beschreibt die Umsetzung von β -Keto-

Amiden zu Enamin-Amiden in Methanol und Ammoniak unter der Verwendung von einem Vielfachen an Ammoniumacetat (siehe Schema 65). Diese Methode konnte nicht auf ein 3-Acyltetramsäuresystem übertragen werden. Es konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung kein sinnvolles Produkt isoliert werden, so dass eine andere Strategie gefunden werden musste.

In der Literatur beschreibt HENNING *et al.*^[36] die Darstellung einer 3-Enamintetramsäure aus der entsprechenden 3-Acyltetramsäure unter Verwendung von HMDS in CH₂Cl₂ (siehe Schema 8, Kapitel 1.5.2). Dies konnte bei dem hier vorliegenden System nicht bestätigt werden. Bei Raumtemperatur konnte kein Umsatz beobachtet werden. Erhöht man die Temperatur, verschwinden mit der Zeit die Doppelbindungssignale. Die beschriebenen Methoden zeigten auch vor der Entschützung bei der Verwendung von **159** als Edukt keinen Erfolg.

Da, wie bereits erwähnt, HANSEN *et al.* die Umsetzung von β -Keto-Amiden zu Enamin-Amiden beschreibt, wurde versucht, bereits nach der Aminolyse zum β -Keto-Amid **157** dieses zum Enamin-Amid **171** nach der Literatur umzusetzen und anschließend die Zyklisierung zu **172** und Entschützung zum Naturstoff **2** zu realisieren (Schema 65).



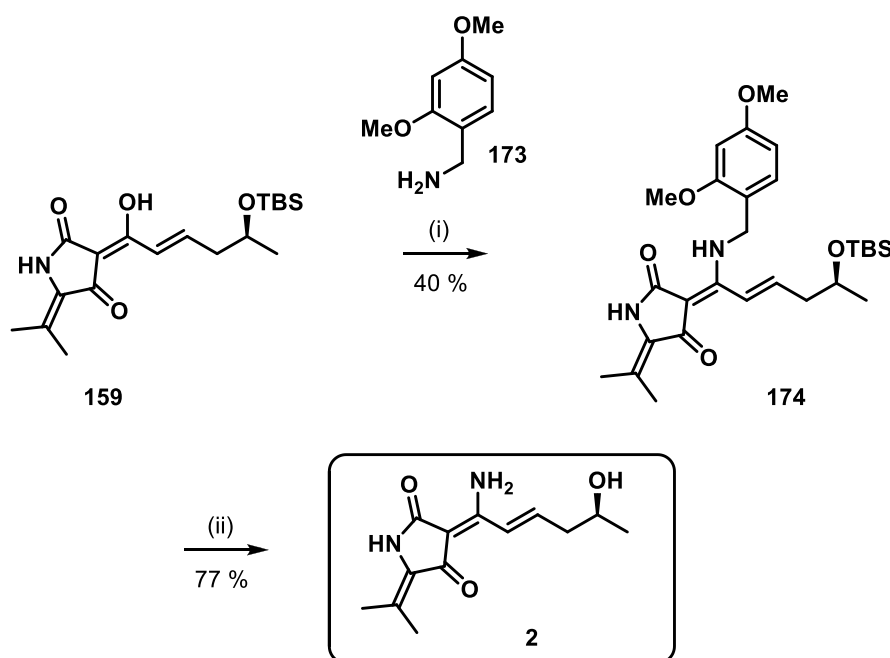
Schema 65. Alternative Route der Aminierung mit anschließender Zyklisierung und Entschützung zu Cladosin C (**2**).

Unter den Bedingungen der Literatur konnte nach 26 Stunden bei 50 °C in Methanol kein gewünschtes Produkt **171** erhalten werden. Sowohl die Nachdosierung von zwei auf zehn Äquivalente Ammoniak, als auch der Wechsel von Ammoniak in Wasser zu

Ammoniak in Dioxan und Methanol zu Dioxan brachten hier keine verwertbaren Ergebnisse.

MOLONEY *et al.*^[32] beschreibt die Synthese einer Reihe von *N*-substituierten 3-Enamintetramsäuren ausgehend von ihren 3-Acyltetramsäuren. Hierbei wurde ausschließlich der Einsatz von aliphatischen Aminen als Reaktanten beschrieben. *N*-nichts substituierte 3-Enamintetramsäuren waren zugänglich, indem aus der 3-Acyltetramsäure die *N*-benzylierte 3-Enamintetramsäure gebildet und anschließend der Benzylrest mit Palladium auf Aktivkohle mittels Hydrierung entfernt wurde (Kapitel 1.5.2). Aufgrund der Doppelbindungen war diese Vorgehensweise an dem vorliegenden System nicht möglich.

So war die Idee, die 3-Acyltetramsäure **159** mit DMB-Amin **173** zu der *N*-DMB-substituierten 3-Enamintetramsäure **174** nach MOLONEY *et al.* umzusetzen und den DMB-Substituent gleichzeitig mit der TBS-Schutzgruppe im nächsten Schritt unter sauren Bedingungen abzuspalten (Schema 66).



Schema 66. Darstellung von Cladosin C (**2**) ausgehend vom β -Ketoamid **159** über Aminierung mit DMB-Amin (**173**) und anschließender saurer Abspaltung. (i) **173**, Molekularsieb (3 Å), Toluol, 80 min, *reflux*; (ii) TFA/CH₂Cl₂ (1:9), 1 h, RT.

In Toluol konnte in der Siedehitze innerhalb von 80 Minuten unter Einsatz von DMB-Amin (**173**) die 3-Acyltetramsäure **159** in die 3-Enamintetramsäure **174** umgesetzt werden. Nach Aufreinigung über eine *RP*-Säule konnte **174** rein isoliert werden. Hierbei betrug die Ausbeute unter 20 %. MOLONEY *et al.* zeigte, dass die Ausbeuten bei der Reaktion von 3-Acyltetramsäuren mit Alkylaminen zwischen 28 % und 96 % variieren kann. Die anschließende saure Abspaltung der Schutzgruppen in einem TFA/CH₂Cl₂-Gemisch (1:9) konnte mit einer Ausbeute von 77 % realisiert werden. Um die Verluste bei der Aufreinigung von **174** zu verhindern, wurde das Rohprodukt mit einer Ausbeute von 40 % direkt weiter umgesetzt und somit konnte letztendlich Cladosin C (**2**) über zwei Stufen synthetisiert werden.

Ausgehend von den kommerziell billig erhältlichen Edukten L-Valin (**125**), Meldrumsäure (**84**), Bromoacetyl bromid (**91**) und Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäure (**124**), konnte Cladosin C (**2**) in zehn Stufen (längste lineare Sequenz) mit einer Gesamtausbeute von 14 % erstmals synthetisch dargestellt werden. In Abbildung 27 und 28 sind die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR- Spektren gezeigt.

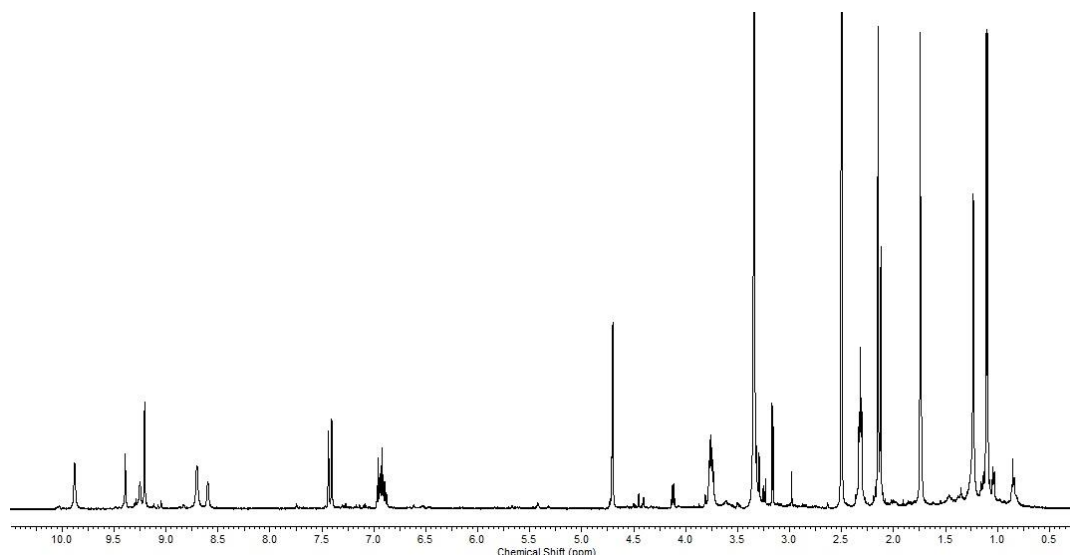


Abb.27. ¹H-NMR-Spektrum von Cladosin C (**2**) in DMSO-d₆.

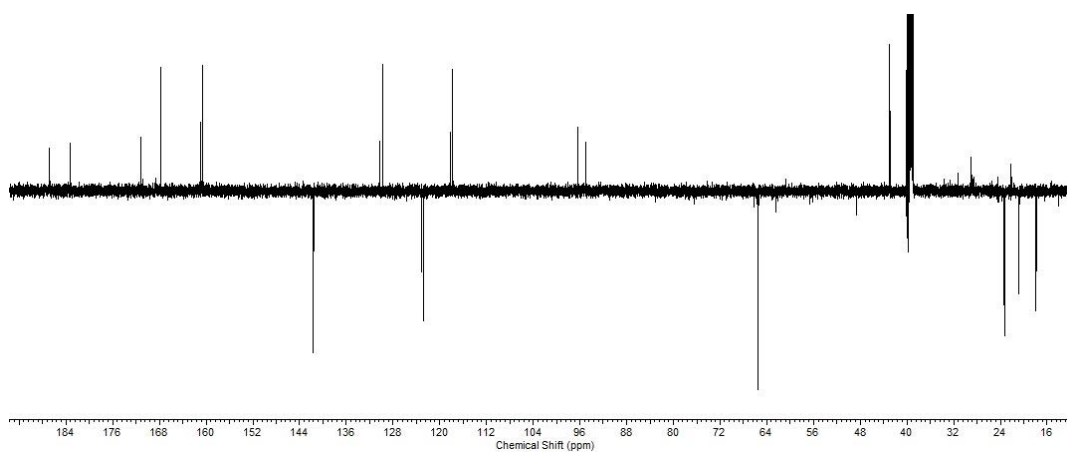


Abb.28. ^{13}C -NMR-Spektrum von Cladosin C (**2**) in DMSO-d_6 .

3 Ausblick

Aufgrund der erfolgreichen Totalsynthese von Cladosin C (**2**) ist eine neue Klasse von Naturstoffen zugänglich. Die Enamin-Gruppe an C-3 und die Doppelbindung an C-5 sind bis jetzt selten beobachtete Funktionalitäten bei natürlichen Tetransäuren. Da Cladosin C (**2**) Aktivität gegen den A H1N1-Virus zeigt, liegt es nahe, die verschiedenen funktionellen Gruppen von **2** zu variieren und erneute Studien der Bioaktivität dieser Derivate durchzuführen. Durch die Variation der in Abbildung 29 in rot dargestellten funktionellen Gruppen ergeben sich 16 verschiedene Substanzen. Möglicherweise gibt es ein Derivat, welches bessere Aktivität zeigt und somit als Leitstruktur auf andere Tetransäuren übertragen werden kann.

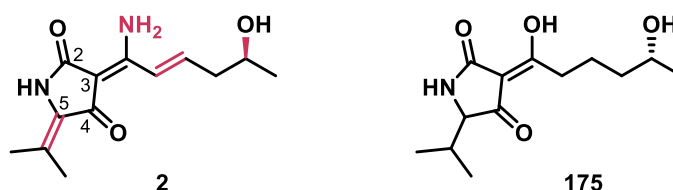
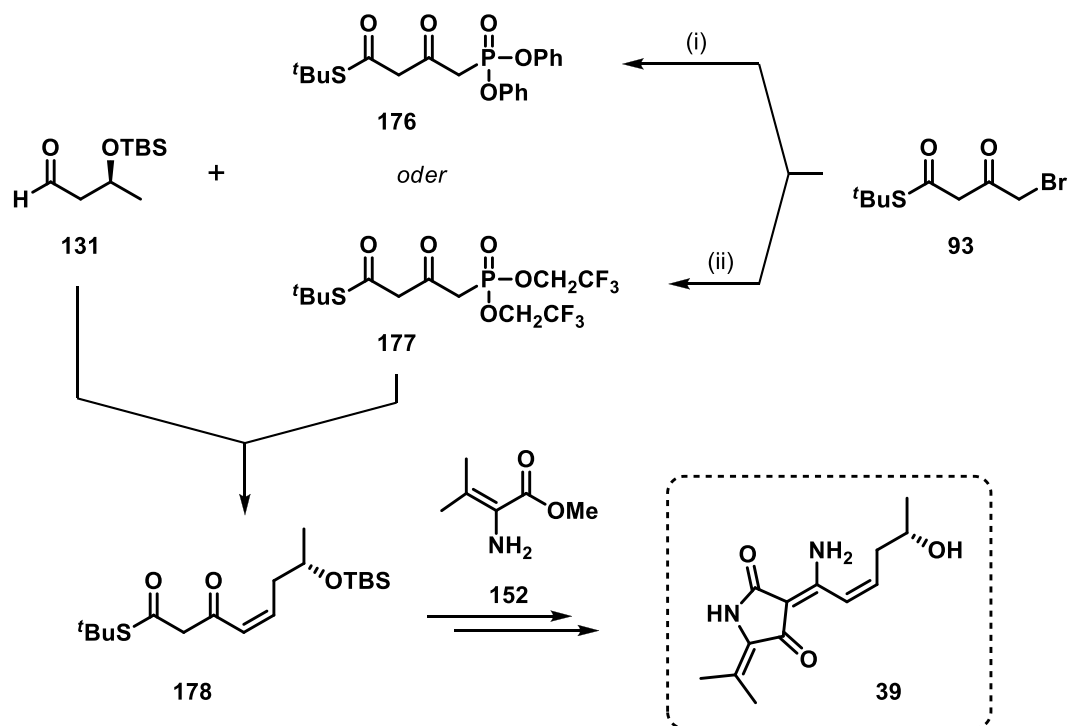


Abb.29. Cladosin C (**2**) mit der Markierung der möglichen Variationspositionen (rot) und einem Beispiel **175** der 15 weiteren verschiedenen Derivate von **2**.

3.1 Synthese von Cladosin D

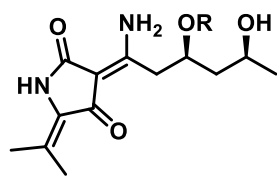
Cladosin D (**39**) unterscheidet sich zu Cladosin C (**2**) lediglich in der Konfiguration der Doppelbindung der Seitenkette. HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen erzeugen in der Regel selektiv eine *E*-Doppelbindung. Um eine *Z*-Doppelbindung zu generieren, könnte der ANDO-Ester **176** für die Verknüpfung mit dem Aldehyd **131** gebildet werden. **176** könnte wie bei Cladosin C ausgehend von dem Bromid **93** über eine ARBUZOW-Reaktion gebildet werden. Reaktion mit **131** sollte dann selektiv das *Z*-Olefin **178** ergeben. Die weitere Vorgehensweise würde analog zur Synthese von Cladosin C geschehen. Noch höhere Selektivität zur *Z*-Konfiguration wäre theoretisch nach der STILL-GENNARI-Variante möglich. Hier wird für die Reaktion mit **131** das Phosphonat **177** dargestellt.



Schema 67. Mögliche Syntheseroute zur Darstellung von Cladosin D (39). (i) Diphenylphosphit; (ii) Bis-(2,2,2-trifluoroethyl)-phosphit.

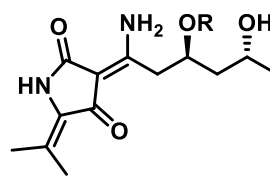
3.2 Synthese von Cladosin A, B, F und G

In Abbildung 30 sind nochmals die Strukturen der Cladosine A (37), B (38), F (41) und G (42) gezeigt.



Cladosin A (37): $R = \text{CH}_3$

Cladosin B (38): $R = \text{H}$



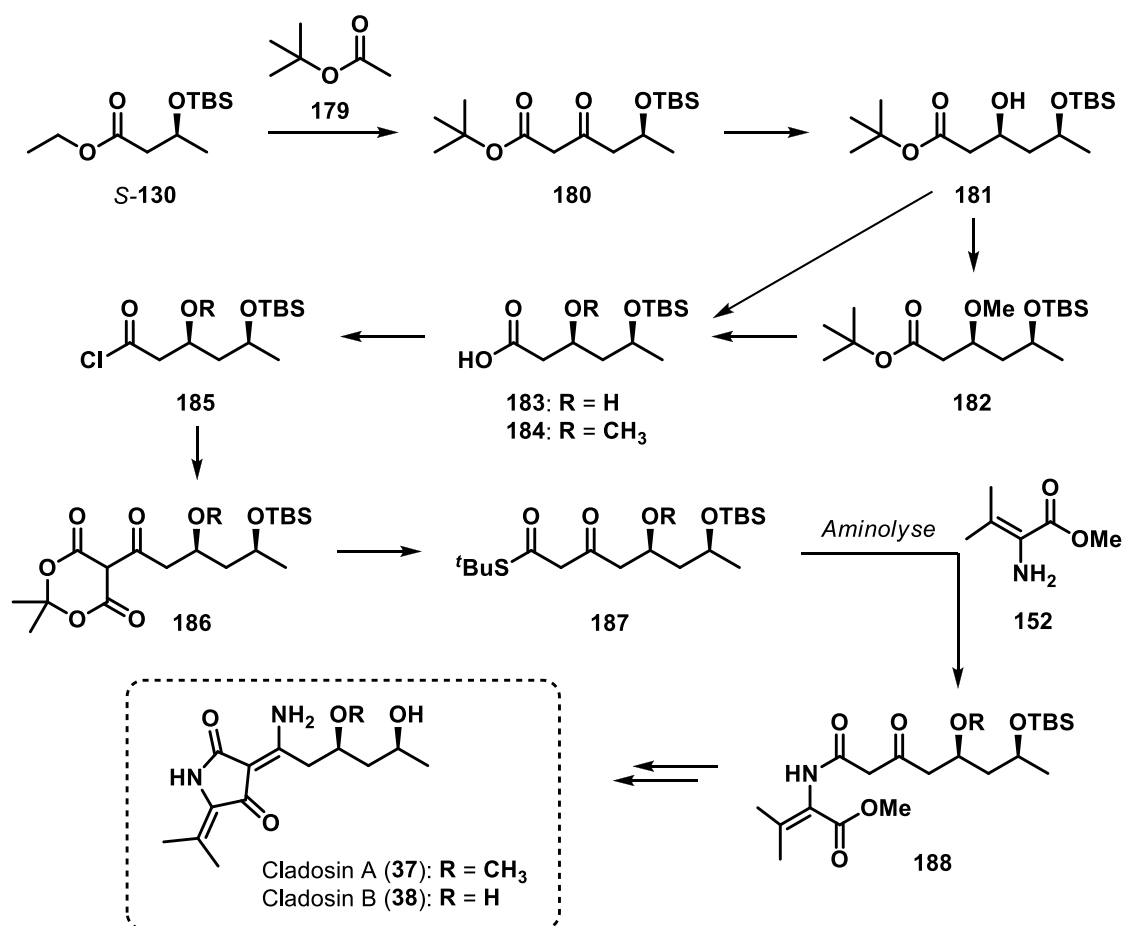
Cladosin F (41): $R = \text{H}$

Cladosin G (42): $R = \text{CH}_3$

Abb.30. Strukturformeln von Cladosin A, B, F und G.

Auch hier soll lediglich die Seitenkette im Vorfeld der Aminolyse anders dargestellt werden. Die Aminolyse, Zyklisierung, Aminierung und letztendliche Darstellung der Naturstoffe soll analog zur Synthese von Cladosin C (**2**) erfolgen.

Eine mögliche Syntheseroute ist an den Beispielen von Cladosin A (**37**) und B (**38**) in Schema 68 gezeigt. Die Darstellungen der Cladosine F (**41**) und G (**42**) erfolgen auf dieselbe Weise. Nur muss hier nicht vorher das Stereozentrum der Seitenkette invertiert werden, wodurch sich die Synthese um zwei Stufen verkürzen würde. Für diese beiden Naturstoffe wird *R*-**130**, dargestellt aus PMB (**124**), eingesetzt.



Schema 68. Mögliche Darstellung der Seitenkette **187** für die Darstellung von Cladosin A und B.

Im ersten Schritt soll **179** mit *n*-Butyllithium deprotoniert werden und unter Abspaltung von Ethanol die Carbonylgruppe von *S*-**130** angreifen. Durch stereospezifische Reduktion von **180** soll dann die Carbonylgruppe von *C*-3 zur *S*-Hydroxygruppe reduziert werden. Dies kann zum einen enzymatisch^[76], zum anderen durch Reduktion

mit Natriumborhydrid und eventueller Trennung der Diastereomere oder unter Verwendung einer anderen Borspezies^{[77],[78]} geschehen. Im letzteren kann für die Bildung der *S,S*-Verbindung für Cladosin A und B beispielsweise $\text{Et}_3\text{N}/\text{NaBH}_4$ in einem THF/Methanol-Gemisch oder für die *R,S*-Verbindung $(\text{CH}_3)_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ in Acetonitril verwendet werden.^[79] Die Alternative wäre eine COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reduktion mit dem entsprechenden CBS-Katalysator. **181** kann direkt zur Carbonsäure **183** für die Darstellung von Cladosin B (**38**) verseift werden oder die freie Hydroxygruppe wird zuvor mittels Methyljodid zum Methoxylat **182** umgesetzt, um dann die Carbonsäure **184** für die Darstellung von Cladosin A (**37**) durch Verseifung zu bilden. Anschließend können die Carbonsäuren zu ihrem Säurechlorid **185** umgewandelt werden und durch Substitution von Meldrumsäure (**84**) im Basischen und darauffolgendem nucleophilen Angriff von *tert*-Butylthiol unter Abspaltung von Aceton und CO_2 kann die Seitenkette um eine *C*-2-Einheit zum Thioester **187** verlängert werden. Die weitere Vorgehensweise entspricht der Synthese von Cladosin C (**2**).

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die erstmaligen Totalsynthesen der beiden Naturstoffe (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) und Cladosin C (**2**).

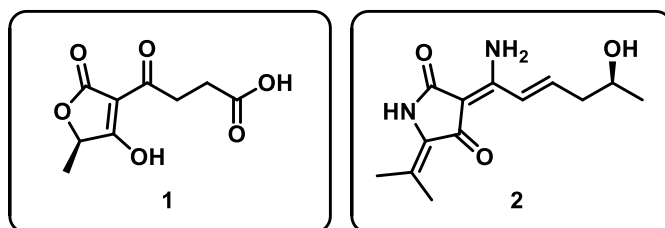
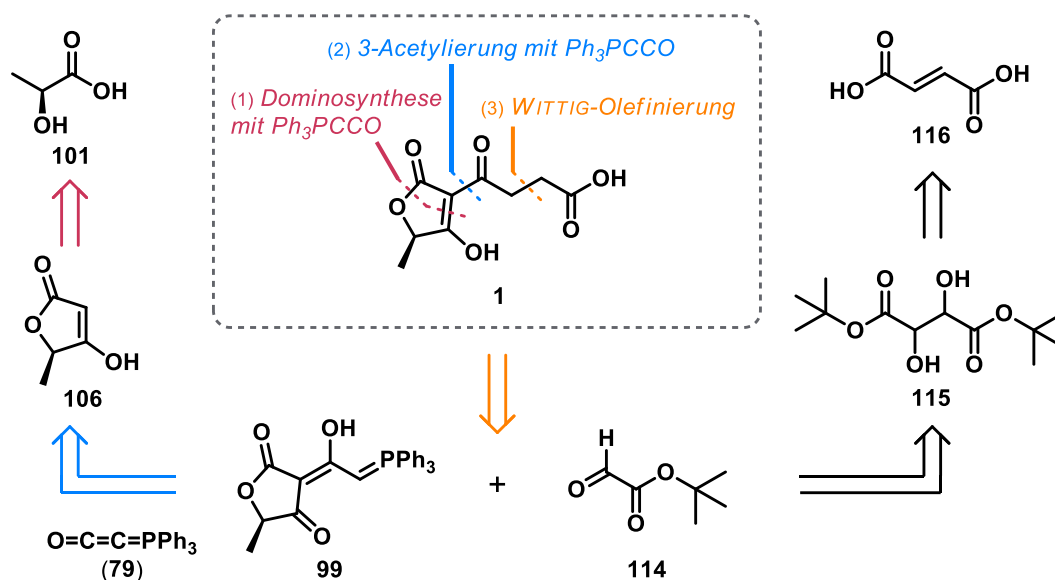


Abb.31. Strukturen der beiden totalsynthetisch dargestellten Naturstoffe (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) und Cladosin C (**2**).

(*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) ist eine 3-Acetyltetronsäure, welche erstmals von CLUTTERBUCK *et al.*^[23] in den 1930er Jahren beschrieben wurde. In verschimmeltem Mais entdeckte CHARLES die neuartige Pilzspezies *Penisillium charlesii* G. SMITH, welche bis dahin noch nie beschriebene organische Säuren produziert. Eine dieser Säuren ist die hier totalsynthetisch dargestellte Tetronsäure **1**.

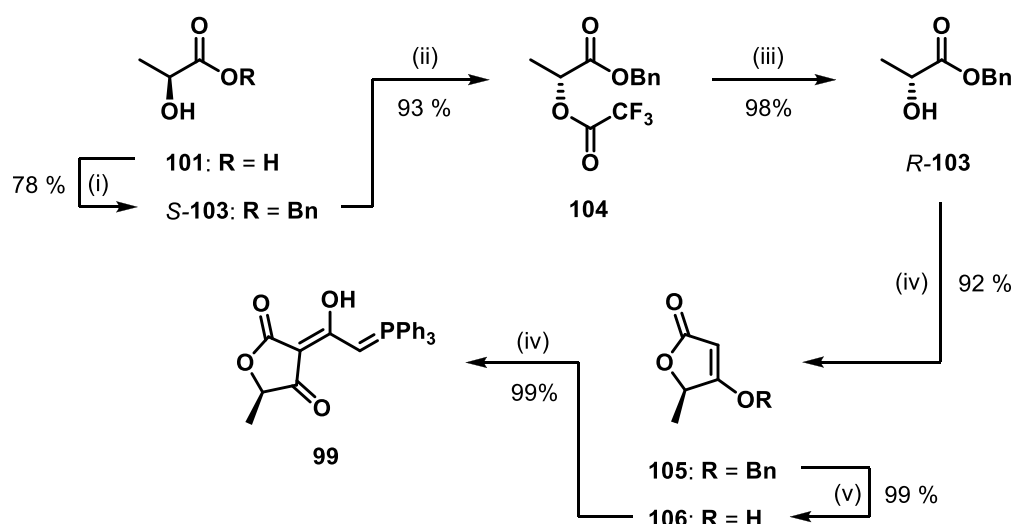
Retrosynthetisch sollte, wie in Schema 69 dargestellt, **1** über eine WITTIG-Olefinierung aus den beiden Bausteinen **99** und **114** und anschließender Hydrierung und Entschützung aufgebaut werden. **99** sollte ausgehend von L-Milchsäure (**101**) über die Inversion des Stereozentrums und darauffolgende Dominosynthese nach SCHOBERT *et al.*^[39] in die freie Tetronsäure **106** umgewandelt werden, welche durch Addition an Ketenyldientriphenylphosphoran (**79**) das 3-Acetyltetronsäureylid **99** bilden sollte. Der zweite Baustein sollte ausgehend von Fumarsäure (**116**) in das Tartrat **115** überführt werden und mittels einer Glykolspaltung das Glyoxylat **114** bilden.

Das 3-Acetyltetronsäureylid **99** konnte über sechs Stufen dargestellt werden. Im ersten Schritt wurde L-Milchsäure (**101**) zum Benzylester *S*-**103** umgesetzt. Die darauffolgende Inversion des Stereozentrums verlief über eine MITSUNOBU-Reaktion. Mit TFA wurde der zweifache Ester **104** gebildet, welcher im nächsten Schritt selektiv zum invertierten Benzylester *R*-**103** gespalten werden konnte.



Schema 69. Retrosynthese von (R)-(+)-Carolinsäure (1).

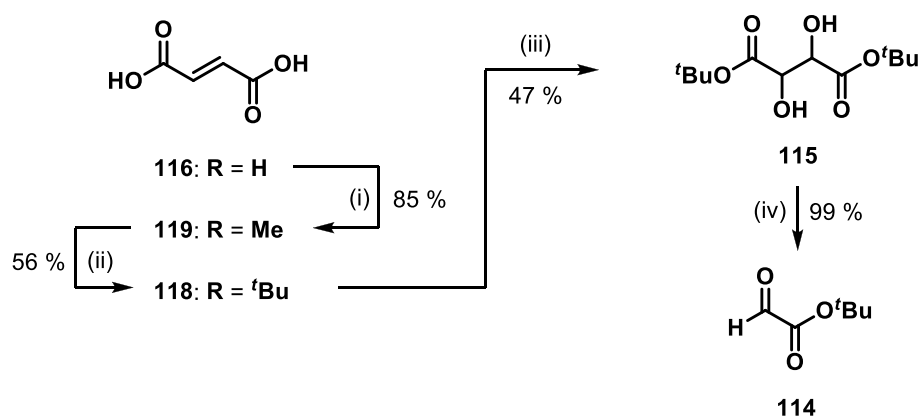
Über die Dominosynthese wurde anschließend das Tetronat **105** gebildet, welches mittels Hydrierung in die freie Tetronsäure **106** überführt werden konnte. Nach Addition von Ketenylidentriphenylphosphoran (**79**) wurde schließlich das Ylid **99** erhalten (Schema 70).



Schema 70. Darstellung des 3-Acetyltetronsäureylids **99** über sechs Stufen.

(i) 1. KOH, DMF, 1 h, 100 °C; 2. BnBr, DMF, 17 h, 100 °C; (ii) TFA, PPh_3 , DIAD, THF, 7 h, RT; (iii) LiCO_3 , MeOH/ H_2O (8:1), 20 min, RT; (iv) Ph_3PCCO (**79**), Benzoesäure, THF, 48 h, *reflux*; (v) Pd/C, H_2 (1 Bar), MeOH, 90 min, RT; (vi) Ph_3PCCO (**79**), THF, 14 h, *reflux*.

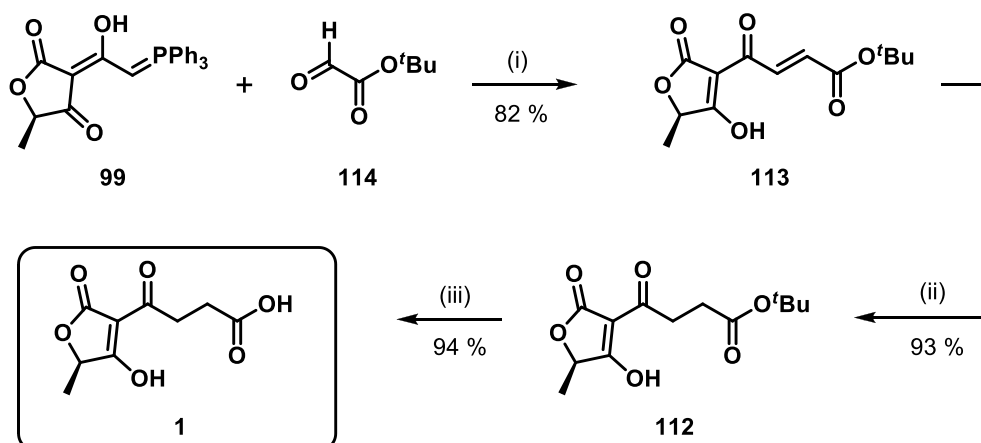
Der Aldehyd **114** für die WITTIG-Olefinierung konnte über vier Stufen dargestellt werden. Fumarsäure (**116**) wurde zunächst zum Dimethylfumarat (**119**) umgesetzt, welches durch Umesterung in den Di-*tert*-butylester **118** überführt wurde. Durch Oxidation konnte aus dem Fumarat **118** das Di-*tert*-butyltartrat (**115**) erhalten werden. Zum Schluss wurde durch eine CRIEGEE-Spaltung das *tert*-Butylglyoxylat (**114**) dargestellt (Schema 71).



Schema 71. Darstellung des *tert*-Butylglyoxylats (**114**) über vier Stufen.

(i) H₂SO₄, MeOH, 2 h, *reflux*; (ii) *n*-BuLi, *t*BuOH, THF, 2,5 h, RT. (iii) KMnO₄, H₂O, *t*BuOH, 30 min, RT; (iv) Pb(OAc)₄, THF, 30 min, RT.

Diese beiden Bausteine (**99** und **114**) wurden mittels einer WITTIG-Olefinierung miteinander zum Olefin **113** gekuppelt. Eine anschließende Hydrierung reduzierte die Doppelbindung (\rightarrow **112**) und im finalen Schritt konnte durch saure Entschützung (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) erhalten werden (Schema 72).

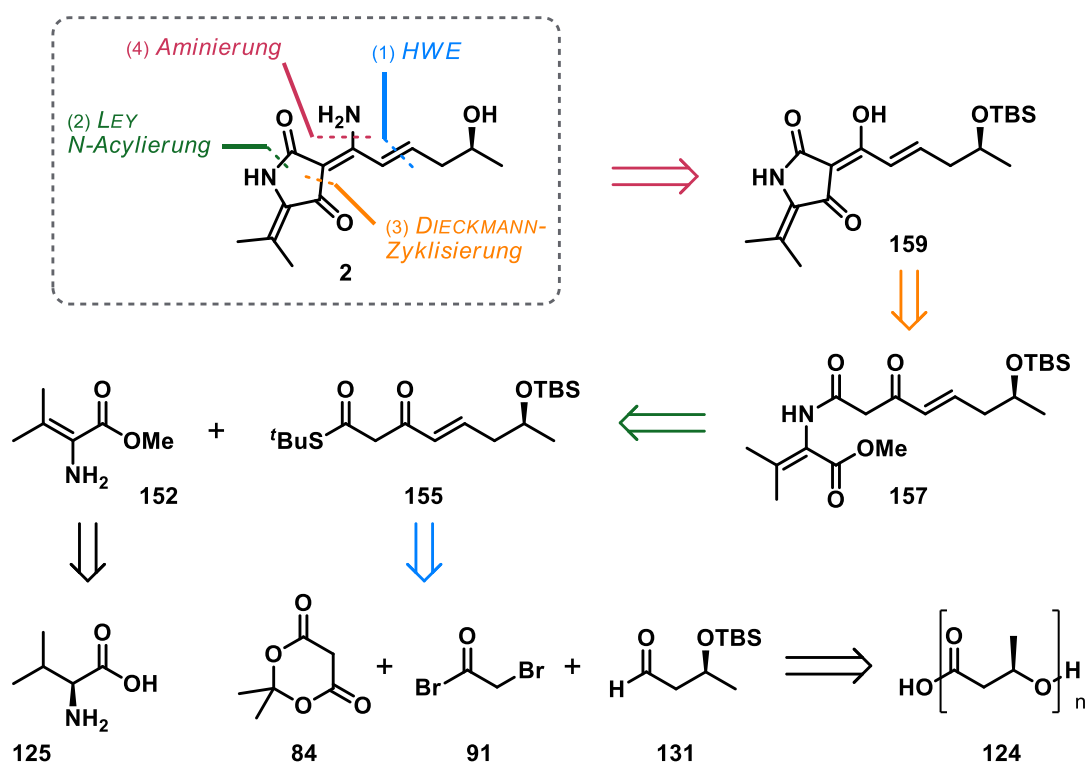


Schema 72. WITTIG-Olefinierung und Darstellung des Naturstoffs (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**).

(i) 1. K⁺OBu, THF, 20 min, *reflux*; 2. **114**, THF, 2 h, *reflux*; (ii) 5 % Pd/C, H₂ (1 Bar), EtOAc, 30 min, RT; (iii) TFA/CH₂Cl₂, 6 h, 0 °C.

So konnte (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**) über neun Stufen (längste lineare Sequenz) mit einer Gesamtausbeute von 46 % erstmals enantiomerenrein synthetisch dargestellt werden.

Das zweite Projekt beschäftigte sich mit der Totalsynthese von Cladosin C (**2**). Cladosin C ist ein Vertreter der Stoffklasse der Cladosine. Diese *N*-unsubstituierten 3-Enamintetramsäuren wurden erstmals von Wu *et al.*^[30] 2014 beschrieben. Sie wurden aus dem Tiefseepilz *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3, welcher in Sedimenten im Pazifischen Ozean gefunden wurde, isoliert. Schema 73 zeigt den retrosynthetischen Zugang zu Cladosin C.

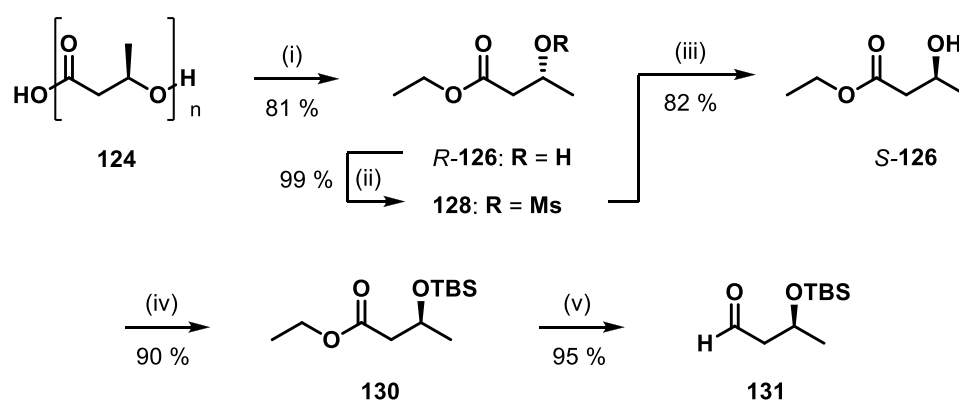


Schema 73. Retrosynthese von Cladosin C (**2**).

Der Naturstoff sollte aus der 3-Acyltetramsäure **159** über eine Aminierung und anschließender Entschützung dargestellt werden. **159** sollte mittels DIECKMANN-Zyklisierung aus dem β -Ketoamid **157** gebildet werden, welches aus den Bausteinen Dehydrovalinmethylester (**152**) und Thioester **155** zugänglich sein sollte. **152** sollte ausgehend von L-Valin (**125**) und **155** aus den drei Edukten Meldrumsäure (**84**),

Bromoacetylbromid (**91**) und dem Aldehyd **131** über eine Substitutions-, ARBUSOW- und HORNER-WADSWORTH-EMMONS -Reaktion synthetisiert werden. Der Aldehyd **131** sollte aus Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäure (**124**) hervorgehen (Schema 73).

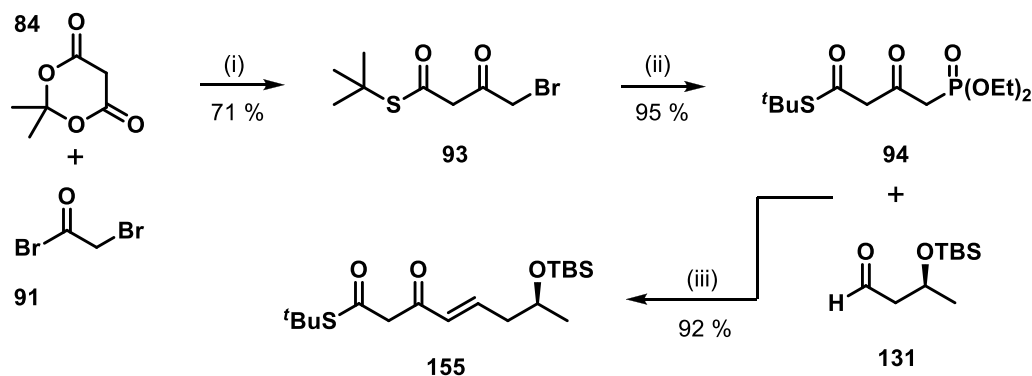
Der Aldehyd konnte über fünf Stufen dargestellt werden. PHB (**124**) wurde mittels Depolymerisation in den Ethylester *R*-**126** überführt. In zwei Schritten konnte dann das Stereozentrum invertiert werden. Zunächst wurde die freie Hydroxygruppe von *R*-**126** mesyliert (\rightarrow **128**), um anschließend über eine S_N2 -Reaktion den invertierten Ethylester *S*-**126** zu bilden. Danach konnte der TBS-geschützte Ester **130** synthetisiert werden, welcher im letzten Schritt zum Aldehyd **131** reduziert wurde (Schema 74).



Schema 74. Darstellung des Aldehyds **131** über fünf Stufen.

(i) H_2SO_4 , EtOH, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 75 h, *reflux*; (ii) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 2 h, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (iii) CaCO_3 , H_2O , 3 h, $80\text{ }^\circ\text{C}$. (iv) TBSCl , Imidazol, CH_2Cl_2 , 15 h, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; (v) DIBAL-H , CH_2Cl_2 , 2 h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

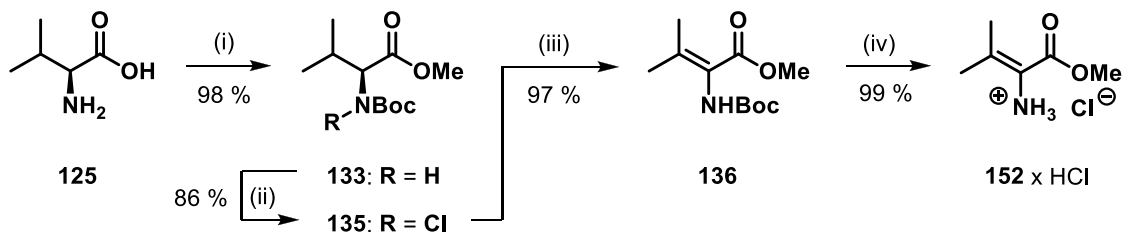
Dieser konnte dann mit dem Phosphonat **94**, welches über zwei Stufen aus einer Substitution von Meldrumsäure (**84**) an Bromoacetylbromid (**91**) (\rightarrow **93**) und anschließender ARBUSOW-Reaktion (\rightarrow **94**) dargestellt werden konnte, mittels einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zum β -Keto-Thioester **155** umgesetzt werden (Schema 75).



Schema 75. Darstellung des β -Keto-Thioesters **155**.

(i) 1. **84**, **91**, Pyridin, CH_2Cl_2 , 2 h, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. $t\text{BuSH}$, Benzol, 2 h, *reflux*; (ii) 1. Na, Diethylphosphit, THF, 3 h, *reflux*; 2. NaH, **93**, Lösung aus 1., THF, 18 h, RT; (iii) 1. **94**, $n\text{-BuLi}$, THF, 30 min, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 2. **131**, THF, 3 h, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

Dehydrovalinmethylester-Hydrochlorid (**152** \times HCl) konnte über vier Stufen ausgehend von L-Valin (**125**) dargestellt werden. Dieses wurde zum Methylester-Hydrochlorid umgesetzt und Boc-geschützt (\rightarrow **133**). Nach erfolgreicher Chlorierung des Stickstoffs von **133** (\rightarrow **135**) konnte somit anschließend dehydrochloriert werden. Das entstandene Enamin **136** konnte im letzten Schritt unter sauren Bedingungen zum Hydrochlorid **152** \times HCl überführt werden (Schema 76).

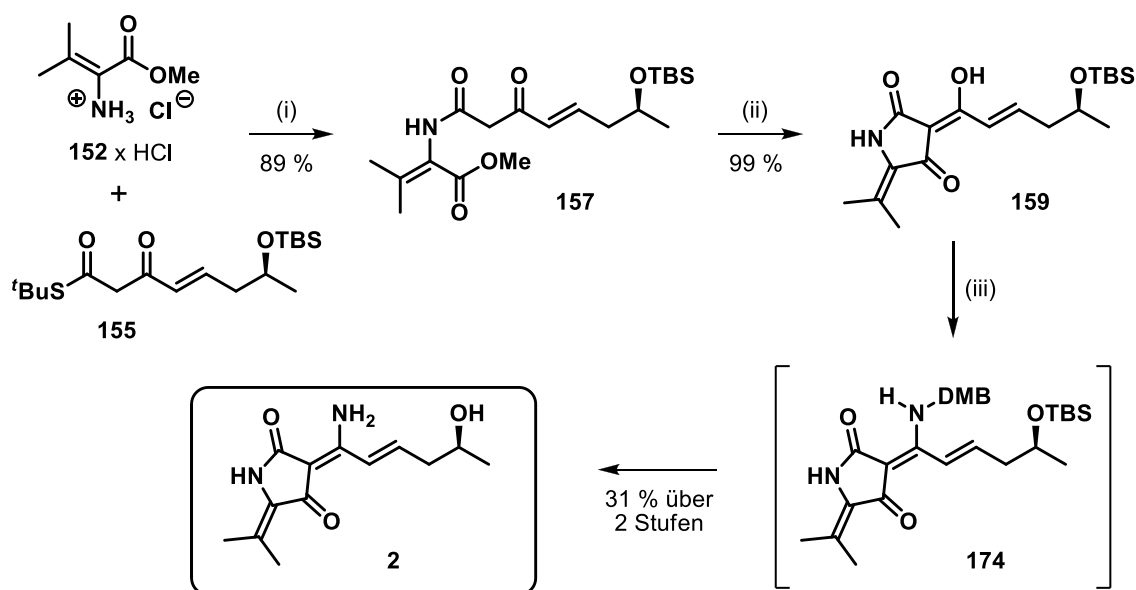


Schema 76. Darstellung des Dehydrovalinmethylester-Hydrochlorids (**152** \times HCl) über vier Stufen.

(i) 1. SOCl_2 , MeOH, 23 h, $\text{RT} \rightarrow \text{reflux}$; 2. Boc_2O , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 17 h, RT; (ii) $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , 16 h, $40\text{ }^\circ\text{C}$; (iii) DBU, Et_2O , 3 h, RT; (iv) Acetylchlorid, Methanol, Dioxan, 90 min, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

Das Hydrochlorid **152** \times HCl konnte anschließend zusammen mit dem β -Keto-Thioester **155** über eine Aminolyse in das β -Ketoamid **157** überführt werden. Dieses konnte mittels einer DIECKMANN-Zyklisierung zur 3-Acyltetramsäure **159** umgesetzt werden (Schema 77). Im finalen Schritt wurde unter Verwendung von DMB-Amin (**173**) eine

Aminierung durchgeführt, so dass eine 3-Enamintetramsäure **174** erhalten wurde, welche anschließend entschützt wurde, um Cladosin C (**2**) zu bilden.



Schema 77. Darstellung von Cladosin C (**2**) über eine Aminolyse und DIECKMANN-Zyklisierung.

(i) NEt_3 , AgOOCCF_3 , Molekularsieb-Puder (4 Å), THF, 3 h, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. (ii) NaOMe , MeOH , 1 h, *reflux*.

(iii) 1. DMB-Amin (**173**), Molekularsieb (3 Å), Toluol, 80 min, *reflux*; 2. $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9), 1 h, RT.

Auf diese Weise konnte erstmals eine natürliche 3-Enamintetramsäure am Beispiel von Cladosin C (**2**) über zehn Stufen (längste lineare Sequenz) mit einer Gesamtausbeute von 14 % aus billig erhältlichen Edukten totalsynthetisch dargestellt werden.

Summary

The present work involves the first total synthesis of the two natural products (*R*)-(+)-carolinic acid (**1**) and cladosin C (**2**).

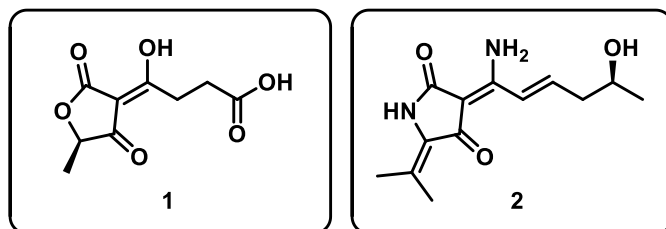
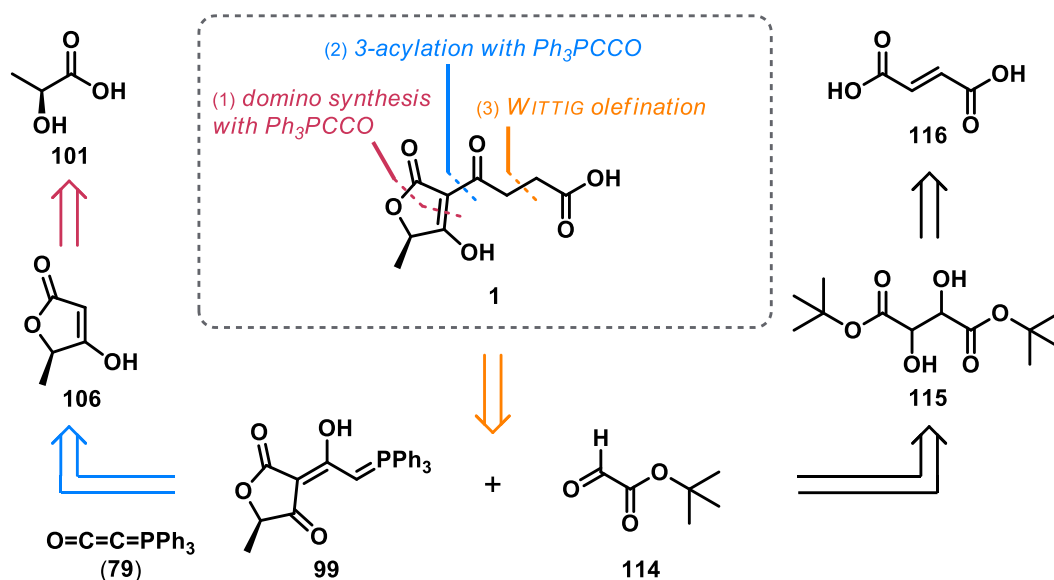


Fig.1. Structures of the two synthesized natural products
(*R*)-(+)-carolinic acid (**1**) and cladosin C (**2**).

(*R*)-(+)-Carolinic acid (**1**) is a 3-acetyltetronic acid which was first reported by CLUTTERBUCK *et al.*^[23] in the 1930s. CHARLES discovered in moldy maize the novel mushroom species *penisillium charlesii* G. SMITH, which produces organic acids that have never been described before. One of these acids is the tetronic acid **1** which was synthesized in this work.

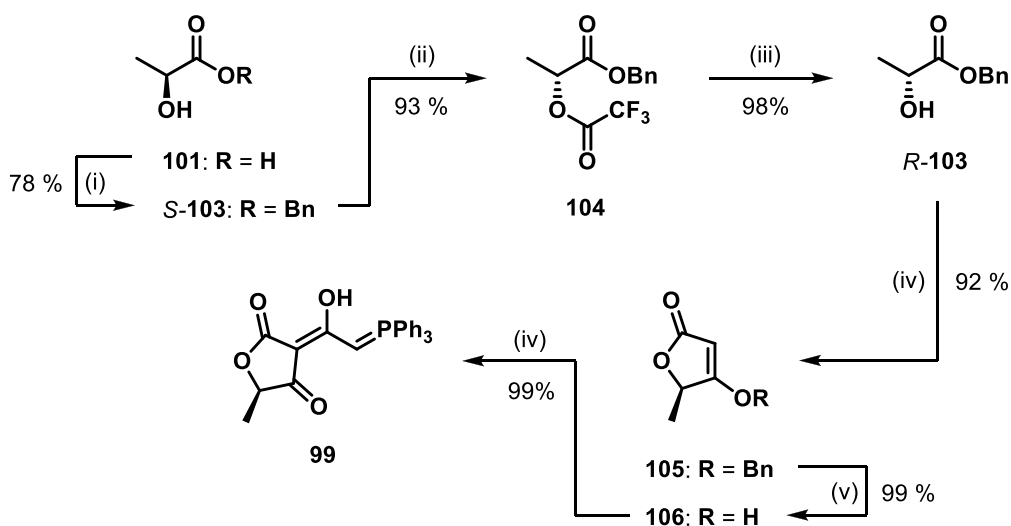
Retrosynthetically, as shown in scheme 1, **1** should be formed by a WITTIG olefination from the two building blocks **99** and **114** followed by deprotection and hydrogenation. **99** can be converted, outgoing from L-lactic acid (**101**), via the inversion of the stereo center and subsequent domino synthesis according to SCHOBERT *et al.*^[39], into the free tetronic acid **106**, which forms the 3-acetyltetronic acid **99** by addition with ketenylidetriphenylphosphorane (**79**). The second building block should be transferred from fumaric acid (**116**) into the tartrate **115** and forms the glyoxylate **114** by a glycol cleavage.

The 3-acetyltetronic acid ylide **99** could be synthesized in six steps. In the first step, L-lactic acid (**101**) was converted to the benzyl ester *S*-**103**. The subsequent inversion of the stereo center proceeded by a MITSUNOBU reaction. The double ester **104** could be cleaved in the next step selectively to the benzyl ester *R*-**103**. The tetronate **105** was subsequently formed via the domino synthesis and could be converted after into the free tetronic acid **106** by hydrogenation.



Scheme 1. Retrosynthesis of (*R*)-(+)-carolinic acid (**1**).

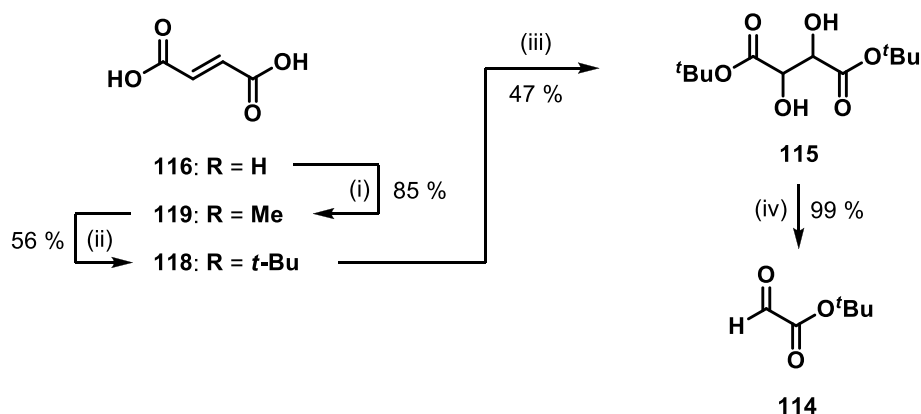
After the addition of ketylidetriphenylphosphorane (**79**) the ylide **99** was finally obtained (scheme 2).



Scheme 2. Synthesis of the 3-acetyltetronic acid ylid **99** in six steps.

(i) 1. KOH, DMF, 1 h, 100 ° C; 2. BnBr, DMF, 17 h, 100 ° C; (ii) TFA, PPh₃, DIAD, THF, 7 h, RT; (iii) LiCO₃, MeOH / H₂O (8:1), 20 min, RT; (iv) Ph₃PCCO (**79**), benzoic acid, THF, 48 h, *reflux*; (v) Pd / C, H₂ (1 bar), MeOH, 90 min, RT; (vi) Ph₃PCCO (**79**), THF, 14 h, *reflux*.

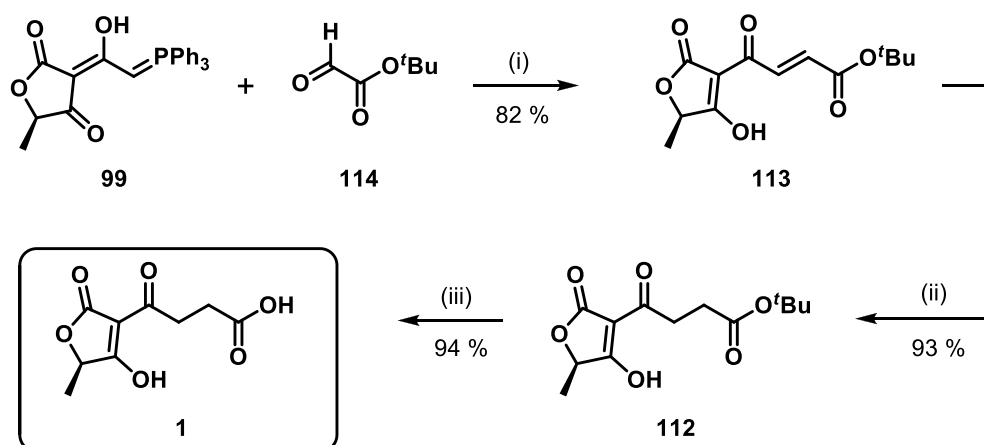
The aldehyde **114** for the WITTIG olefination could be synthesized in four steps. Fumaric acid (**116**) was first converted to the dimethyl fumarate (**119**), which was converted by transesterification to the di-*tert*-butyl ester **118**. The di-*tert*-butyl tartrate (**115**) could be obtained from the fumarate **118** by oxidation. Finally the *tert*-butyl glyoxylate (**114**) was prepared by CRIEGEE cleavage (scheme 3).



Scheme 3. Synthesis of *tert*-butyl glyoxylate (**114**) in four steps.

(i) H₂SO₄, MeOH, 2 h, *reflux*; (ii) *n*-BuLi, ^{*t*}BuOH, THF, 2.5 h, RT. (iii) KMNO₄, H₂O, ^{*t*}BuOH, 30 min, RT; (iv) Pb(OAc)₄, THF, 30 min, RT.

These two building blocks (**99** and **114**) were coupled to the olefin **113** by a WITTIG olefination. Subsequent hydrogenation reduced the double bond (→ **112**) and by the final step could be obtained (*R*)-(+)-carolinic acid (**1**) by acidic deprotection (scheme 4).



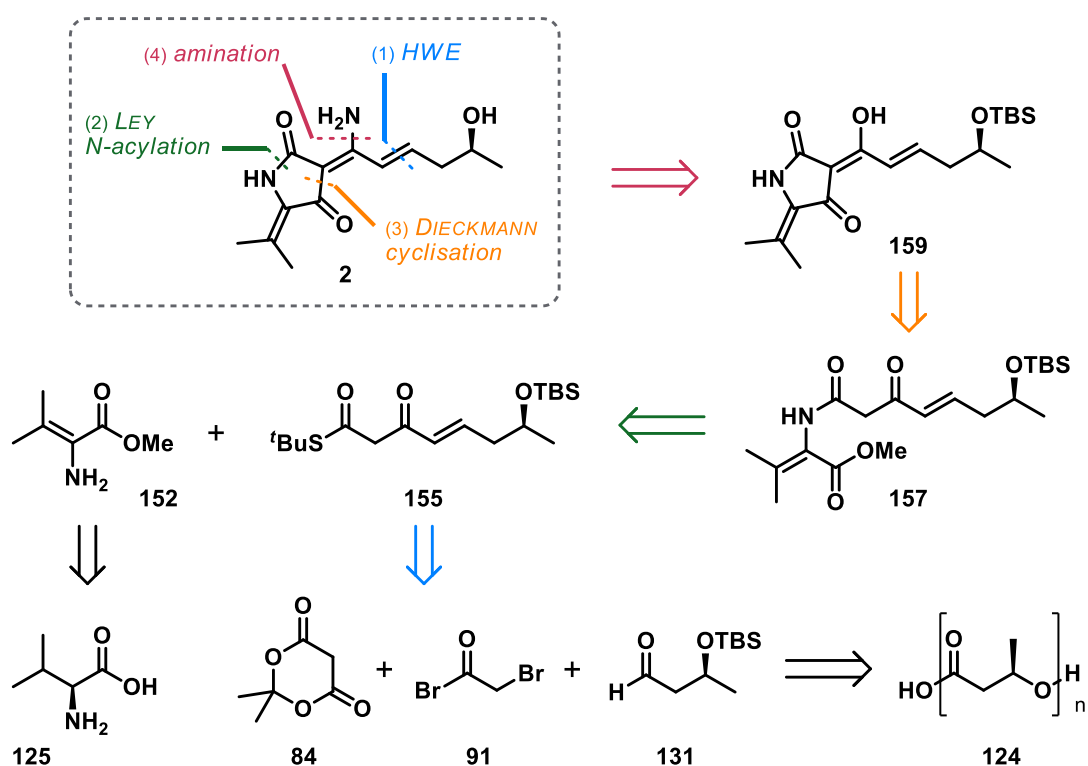
Scheme 4. WITTIG olefination and synthesis of the natural product (*R*)-(+)-carolinic acid (**1**).

(i) 1. K⁺OBu, THF, 20 min, *reflux*; 2. **114**, THF, 2 h, *reflux*; (ii) 5% Pd / C, H₂ (1 bar), EtOAc, 30 min, RT; (iii) TFA / CH₂Cl₂, 6 h, 0 ° C.

(*R*)-(+)-Carolinic acid (**1**) was synthesized for the first time enantiomerically pure in nine steps (longest linear sequence) with a total yield of 46 %.

The second project was concerned with the total synthesis of cladosin C (**2**). Cladosin C is a member of the group of cladosins. These *N*-unsubstituted 3-enaminotetramic acids were first reported 2014 by WU *et al.*^[30]

Scheme 5 shows the retrosynthetic approach to cladosin C. The natural product should be prepared from the 3-acyltetramic acid **159** via amination and subsequent deprotection.

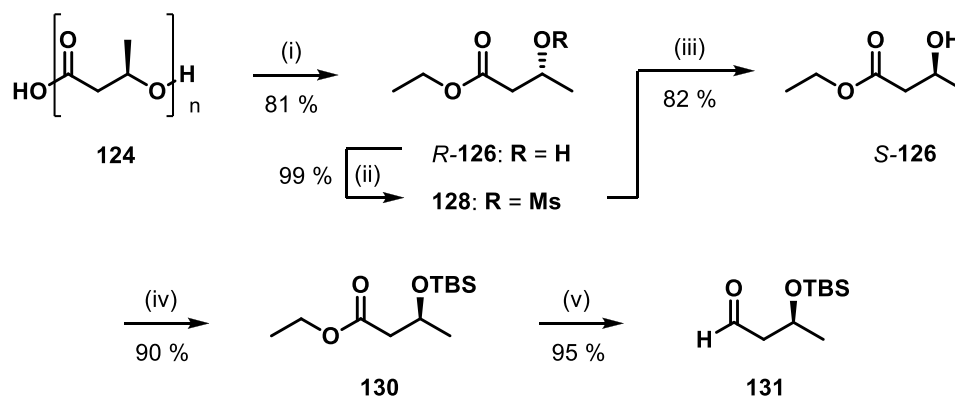


Scheme 5. Retrosynthesis of cladosin C (**2**).

159 was to be formed from the β -ketoamide **157** by a DIECKMANN cyclization, which should be accessible from the building blocks dehydrovaline methyl ester (**152**) and thioester **155**. **152** should be synthesized from L-valine (**125**) and **155** from the three reactants Meldrum's acid (**84**), bromoacetyl bromide (**91**) and aldehyde **131**. The aldehyde **131** should result from poly-(*R*)-3-hydroxybutyric acid (**124**).

The aldehyde could be synthesized in five steps. PHB (**124**) was converted to ethyl ester *R*-**126** by depolymerization. The stereo center could then be inverted in two steps by

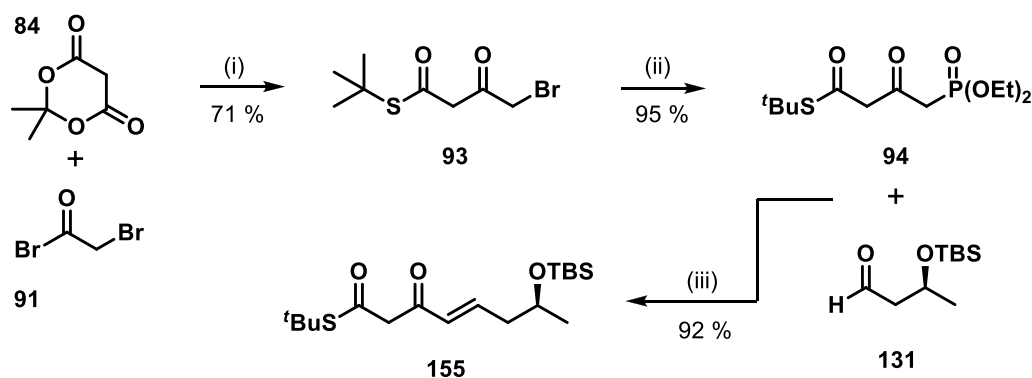
mesylation (\rightarrow **128**) and inversion (\rightarrow *S*-**126**) via a S_N2 reaction. The TBS-protected ester **130** could then be synthesized and was reduced after to the aldehyde **131** (scheme 6).



Scheme 6. Synthesis of the aldehyde **131** in five steps.

(i) H_2SO_4 , EtOH, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 75 h, *reflux*; (ii) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 2 h, 0°C ; (iii) CaCO_3 , H_2O , 3 h, 80°C . (iv) TBSCl , imidazole, CH_2Cl_2 , 15 h, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; (v) DIBAL-H , CH_2Cl_2 , 2 h, -78°C .

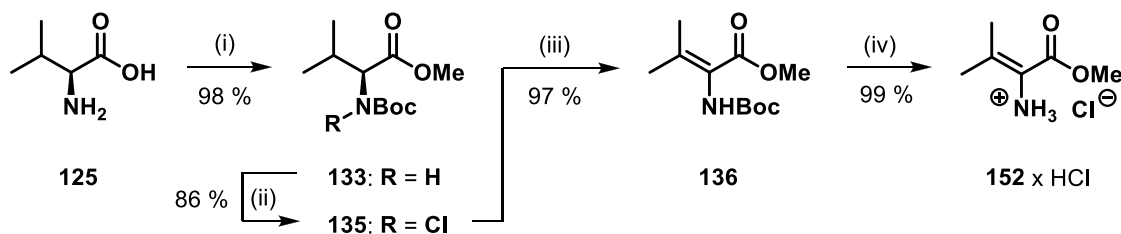
Then this could be coupled by a HORNER-WADSWORTH-EMMONS reaction with the phosphonate **94**, which could be prepared in two steps from a substitution of Meldrum's acid (**84**) with bromoacetyl bromide (**91**) (\rightarrow **93**) and subsequent ARBUZOW reaction (\rightarrow **94**) with the β -keto thioester **155** (scheme 7).



Scheme 7. Synthesis of the β -keto thioester **155**.

(i) 1. **84**, **91**, pyridine, CH_2Cl_2 , 2 h, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. $t\text{BuSH}$, benzene, 2 h, *reflux*; (ii) 1. Na, diethyl phosphite, THF, 3 h, *reflux*; 2. NaH , **93**, solution from 1. THF, 18 h, RT ; (iii) 1. **94**, $n\text{-BuLi}$, THF, 30 min, -78°C ; 2. **131**, THF, 3 h, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

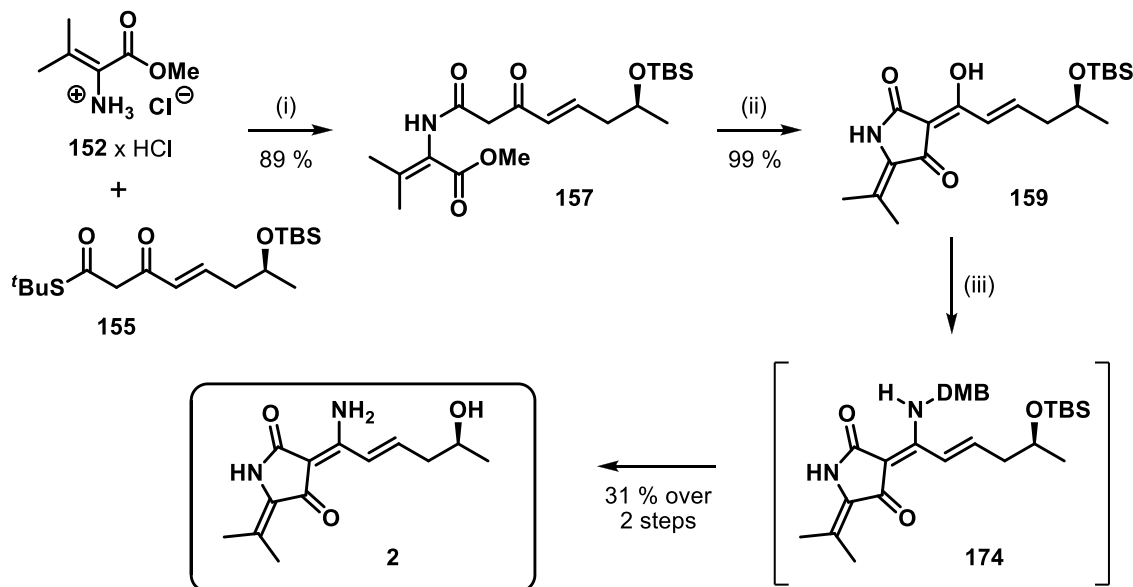
The dehydrovaline methyl ester hydrochloride (**152** × HCl) could be synthesized by L-valine (**125**) in four steps. The latter was converted to the methyl ester hydrochloride and Boc-protected (\rightarrow **133**). After successful chlorination of the nitrogen of **133** (\rightarrow **135**), it could subsequently be dehydrochlorinated. The resulting enamine **136** could be converted to the hydrochloride **152** × HCl under acidic conditions in the last step (scheme 8).



Scheme 8. Synthesis of dehydrovaline methyl ester hydrochloride (**152** × HCl) in four steps.

(i) 1. SOCl₂, MeOH, 23 h, RT \rightarrow reflux; 2. Boc₂O, NEt₃, CH₂Cl₂, 17 h, RT; (ii) Ca(OCl)₂, Al₂O₃, CH₂Cl₂, 16 h, 40 ° C; (iii) DBU, Et₂O, 3 h, RT; (iv) acetyl chloride, methanol, dioxane, 90 min, 0 ° C \rightarrow RT.

The hydrochloride **152** × HCl could then be converted into the β -keto amide **157** by aminolysis after basic release together with the β -keto thioester **155**. This could be converted to 3-acetyltetramic acid **159** by a DIECKMANN cyclization (scheme 9).



Scheme 9. Synthesis of cladosine C (**2**) by aminolysis and DIECKMANN cyclization.

(i) NEt₃, AgOCCF₃, molecular sieve powder (4 Å), THF, 3 h, 0 ° C \rightarrow RT. (ii) NaOMe, MeOH, 1 h, reflux. (iii) 1. DMB amine (**173**), molecular sieve (3 Å), toluene, 80 min, reflux; 2. TFA / CH₂Cl₂ (1:9), 1 h, RT.

In the final step an amination with DMB amine (**173**) was used to give the 3-enaminotetramic acid **174**, which was subsequently deprotected to form cladosin C (**2**).

In this way a naturally occurring 3-enaminotetramic acid (cladosin C (**2**)) could be synthesized for the first time in ten steps (longest linear sequence) with a total yield of 14 %.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien und Methoden

Versuchsbedingungen:

Lösungsmittel: Technische Lösemittel, welche für die Säulenchromatographie verwendet wurden, wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt und alle für die Reaktionen verwendeten, absoluten Lösungsmittel wurden über Natrium (THF/Et₂O/Toluol) oder Calciumhydrid (CH₂Cl₂/DMF) getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert. Methanol wurde vor Gebrauch eine Woche über 3 Å Molsieb unter Schutzgas gelagert und nach Abdekantieren erneut über 3 Å Molsieb unter Schutzgas gelagert. Lösungsmittel des Reinheitsgrad p.A. wurden ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Chemikalien: Alle eingesetzten Chemikalien wurden in höchstmöglicher Reinheit bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Experimente wurden in der Regel unter Argonatmosphäre und hitzegetrockneten Glasgeräten durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie: Die Dünnschichtchromatographieplatten *Merck TLC Silica gel 60GF₂₅₄* bzw. *Merck 60RP-18 F₂₅₄* wurden mit Cerammoniummolybdat (CAM) oder KMnO₄ angefärbt bzw. wurden die Substanzen durch UV-Licht (λ =254 nm und 366 nm) nachgewiesen.

CAM: 5,0 g Ce(SO₄)₂; 25,0 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ × 4H₂O; 50mL konz. H₂SO₄; 250 mL H₂O.

KMnO₄: 1,0 g KMnO₄; 2,0 g Na₂CO₃; 100 mL H₂O.

Säulenchromatographie: Für die Säulenchromatographie wurde *MN-Kieselgel 60* (Korngröße: 63-200 µm) der Firma *Macherey Nagel* und *RP-Silicagel C-18 encapped polygorep 100-50* verwendet.

NMR-Spektroskopie: Zur Aufnahme von NMR-Spektren wurde ein *Bruker Avance 300* (300 MHz) oder ein *Bruker Avance DRX-500* (500 MHz) verwendet, wobei die chemische Verschiebung in ppm (*parts per million*) und die Kopplungskonstante (*J*) in Hz angegeben ist. Als Lösungsmittel wurde in der Regel deuteriertes Chloroform (CDCl₃ = 7,26; 77,0 ppm) oder Methanol (MeOD-d₆ = 3,31; 49,0 ppm) verwendet.^[80]

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer Spektrum 100 FT-IR-Spektrometer* (ATR) aufgenommen und die Wellenzahl in cm⁻¹ angegeben.

Massenspektrometrie: EI-MS Analysen wurden mit einem *Finnigan MAT 8500* mit Datensystem *MAT SS 300*, Ionisierungsenergie 70 eV, durchgeführt. Dies geschah über eine angeschlossene *Hewlett Packard 5890 Series II* GC-Einheit. (Die relativen Signalintensitäten sind bezogen auf den Basispeak [100 %] in Prozent angegeben). HRMS Analysen wurden an einem *Thermo Fischer Scientific Q Exactive* (UPLC/Orbitrap-System) im ESI⁺ oder ESI⁻ -Modus gemessen.

Gaschromatographie: Für die Gaschromatographie wurde ein *Carlo Erba HRGC 5160* mit DB-5 Silicasäule (l = 30 m und Ø = 0,32 mm; *J&W Scientific*) verwendet. Die Starttemperatur betrug 80 °C und wurde mit 5 °C/min auf 280 °C Detektortemperatur erhitzt. Für die chiralen GC-Messungen wurde ein *Shimadzu GC 210* mit Autosampler *AOC 20i* und einer *Macherey-Nagel Lipodex A*-Säule (l = 25 m, Ø = 0,25 mm, Partikelgröße 0,25 µm) verwendet. Die Starttemperatur betrug 60 °C und wurde mit 10 °C/min auf 200 °C Detektortemperatur erhitzt. H₂ diente jeweils als Trägergas.

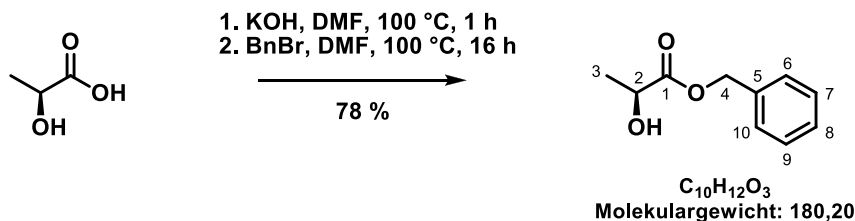
Analytische HPLC: Messungen wurden an einem *Beckman System Gold Programmable Solvent Module 126* mit einer *Phenomenex Kinetex® C-18-HPLC*-Säule (l = 250 mm, Ø = 4,6 mm, Porengröße 100 Å, Partikelgröße 5 µm) oder einer chiralen *Macherey-Nagel® EC 200/4 Nucleodex beta-OH*-Säule durchgeführt. Detektion erfolgte mittels eines *Beckman Instruments Diode Array Detection Module 168*.

Schmelzpunktbestimmung: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Poin M-565* Gerät gemessen.

Drehwerte: Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer Polarimeter 241* (λ = 589 nm) gemessen.

5.2 Synthesevorschriften

5.2.1 (S)-Benzyl-2-hydroxypropionat (S-103)^[49]



Zu einer Lösung aus L-(+)-Milchsäure (**101**) (5,00 g; 55,5 mmol) in DMF p.A. (200 mL) wurde bei 100 °C KOH (3,74 g; 66,6 mmol) hinzugegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wurde BnBr (7,6 mL; 63,8 mmol) dazugegeben und für weitere 16 h gerührt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Es wurde mit H₂O gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt, um 7,77 g (43,1 mmol; 78 %) farbloses Öl zu erhalten.

R_f (SiO₂) 0,59 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).

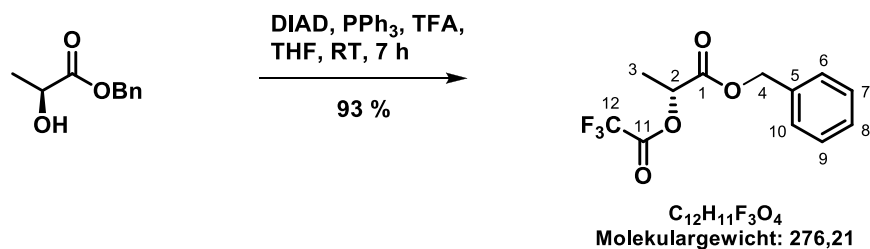
[α]_D²⁵ – 14,4 (*c* 4,0 in MeOH); Lit.^[81]: – 15,9 (*c* 4,0 in MeOH).

¹H-NMR (**300 MHz, CDCl₃**): δ = 1.34 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3 H, H-3.); 3.45 (*broad s*, 1 H, OH); 4.19-4.30 (m, 1 H, H-2); 5.10 (s, 2 H, H-4); 7.21-7.29 (m, 5 H, H-6 – H-10).

¹³C-NMR (**75 MHz, CDCl₃**): δ = 20.0 (C-3); 66.6 (C-2); 66.7 (C-4); 127.9; 128.1; 128.3 (C-6 - C-10); 135.1 (C-5); 175.1 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3424, 1731, 1198, 1122, 1043, 735, 696.

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (3) [M⁺]; 108 (4) [(C₆H₅)CH₂O]⁺; 91 (100) [C₇H₇]⁺; 89 (3) [C₃H₅O₃]⁺; 77 (6) [C₆H₅]⁺; 65 (12); 51 (2); 46 (3).

5.2.2 (*R*)-Benzyl-2-trifluoroacetopropionat (104)

Zu einer Lösung von Benzylester *S*-**103** (6,50 g; 36,07 mmol) in THF (150 mL) wurden PPh_3 (11,35 g; 43,28 mmol), TFA (3,3 mL; 43,28 mmol) und DIAD (8,5 mL; 43,28 mmol) gegeben und bei RT für 7 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine Silicasäule (*n*-Hexan/EtOAc 8:1) aufgereinigt. Es wurden 9,18 g (33,24 mmol; 93 %) farbloses Öl erhalten.

R_f (SiO_2) 0,53 (*n*-Hexan/EtOAc 6:1).

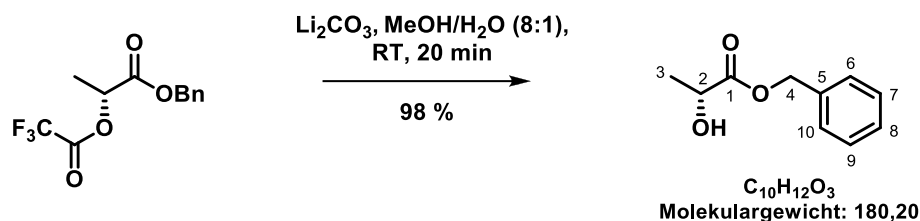
$[\alpha]_D^{25}$ + 38,0 (*c* 1,0 in MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, H-3); 5.23 (s, 2 H, H-4); 5.32 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1 H, H-2); 7.32-7.44 (m, 5 H, H-6 – H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (C-3); 67.7 (C-4); 71.7 (C-2); 114.2 (q, $J_{\text{C,F}} = 283.8$ Hz, C-12); 128.4; 128.5 (C-6 – C-10); 134.7 (C-5); 156.8 (q, $J_{\text{C,F}} = 42.5$ Hz, C-11); 168.2 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 1790, 1749, 1672, 1547, 1199, 1151, 1125, 1090, 734, 696.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$: 276,0609; gef.: 276,0607.

5.2.3 (*R*)- Benzyl-2-hydroxypropionat (*R*-103)

Li_2CO_3 (23 mg; 0,31 mmol) in H_2O (5 mL) wurde zu einer Lösung von Diester **104** (1,09 g; 3,93 mmol) in MeOH (40 mL) gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 20 min bei RT wurde die Reaktionslösung mit einer gesättigten NaCl-Lsg. gewaschen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 695 mg (3,86 mmol; 98 %) farbloses Öl erhalten.

R_f (SiO_2) 0,36 (*n*-Hexan/EtOAc 4:1).

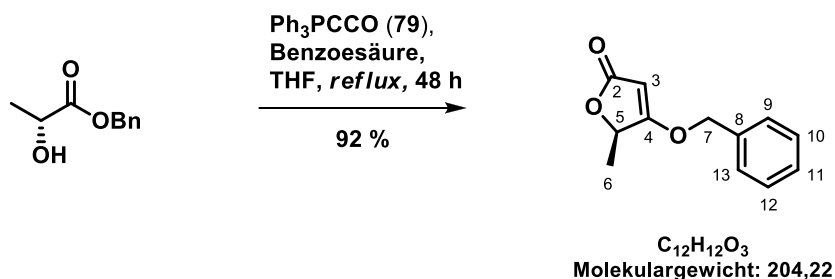
$[\alpha]_D^{25}$ + 13,3 (*c* 0,72 in MeOH); Lit.^[82]: + 13,2 (*c* 0,72 in MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-3); 3.51 (s, 1 H, OH); 4.32 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1 H, H-2); 5.21 (s, 2 H, H-4); 7.33-7.40 (m, 5 H, H-6 – H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.3 (C-3); 66.9 (C-2); 67.2 (C-4); 128.2; 128.5; 128.6 (C-6 – C-7); 135.3 (C-5); 175.5 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3440, 1732, 1199, 1122, 1043, 735, 696.

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (2) [M^+], 108 (3), 91 (100), 89 (4), 77 (6), 65 (15), 51 (2), 46 (3).

5.2.4 (*R*)-Benzyloxy-5-methylfuran-2(5*H*)-on (105)^[40]

Benzylester *R*-**103** (2,17 g; 12,05 mmol) wurde in THF (60 mL) gelöst und mit einer katalytischen Menge Benzoessäure (1 Spatelspitze) und Ph₃PCCO (**79**) (4,74 g; 15,67 mmol) versetzt und für 48 h in der Siedehitze gerührt. Unter Vakuum wurde nach Reaktionsende das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt über eine Silicasäule (*n*-Hexan/EtOAc 3:1) aufgereinigt, so dass 2,24 g (10,97 mmol; 92 %) weißer Feststoff erhalten werden konnten.

Smp. 74 °C; Lit.^[40]: 84 °C für das Enantiomer.

R_f (SiO₂) 0,65 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).

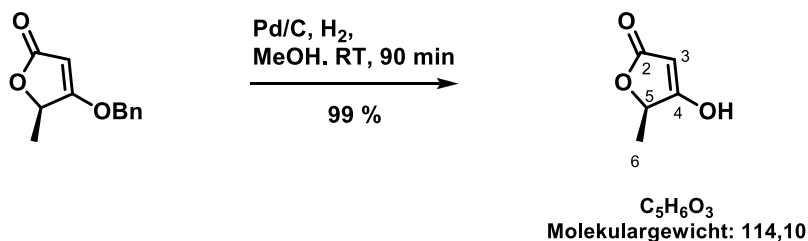
[α]_D²⁵ + 11,8 (*c* 1,33 in CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, H-6); 4.85 (q, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1 H, H-5); 5.04 (s, 2 H, H-7); 5.10 (s, 1 H, H-3); 7.3-7.43 (m, 5 H, H-9 – H-13).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (C-6); 74.3 (C-7); 75.4 (C-5); 89.0 (C-3); 127.8; 128.7; 128.9 (C-9 – C-13); 133.8 (C-8); 172.3 (C-2); 182.0 (C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3122, 1745, 1617, 1349, 1294, 1235, 1162, 1077, 1059, 943, 916, 902, 858, 815, 757, 709, 699, 659.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ berechnet für C₁₂H₁₃O₃: 205,08592; gef.: 205,08575.

5.2.5 (*R*)-4-Hydroxy-5-methylfuran-2(5*H*)-on (106)^[40]

Tetronat **105** (22,03 g; 9,94 mmol) wurde in MeOH (50 mL) gelöst und nach Zugabe von 5 % Pd/C (102 mg) unter einer H₂-Atmosphäre für 90 min bei RT gerührt. Nach Filtration über Celite und Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum konnten 1,12 g (9,82 mmol; 99 %) gelblicher Feststoff in einem Verhältnis Enol- zu Ketoform 85:15 erhalten werden.

Smp. 107 °C; Lit.^[40]: 118 °C für das Enantiomer einer unbekannten Enol/Keto-Mischung.

R_f (SiO₂) 0,38 (tailing) (Aceton/CH₂Cl₂ 1:1).

[α]_D²⁵ + 10,8 (*c* 1,22 in MeOH); Lit.^[40]: + 20,4 (*c* 1,22 in MeOH) für das Enantiomer einer unbekannten Enol/Keto-Mischung.

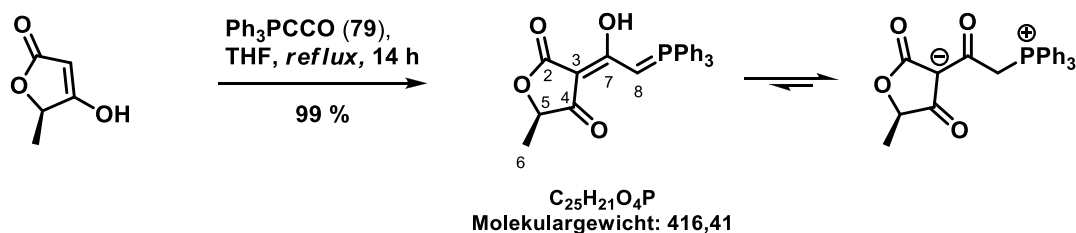
¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): *Enol*: δ = 1.41 (d, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 3 H, H-6); 4.86 (q, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 1 H, H-5); 4.91 (s, 1 H, H-3); 11.14 (s, 1 H, OH). *Diketon*: 1.41 (d, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 3 H, H-6); 3.27-3.34 (m, 2 H, H-3); 4.91 (q, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 1 H, H-5).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 18.1 (C-6); 75.9 (C-5); 89.0 (C-3); 168.4 (C-4); 182.9 (C-2).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2940, 2689, 1704, 1587, 1235, 1163 1074, 1046, 960, 905, 807.

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 114 (14) [M⁺], 86 (14), 43 (100).

5.2.6 (R)-3-Acetyl-(triphenylphosphoranylidene)-5-methylfuran-2,4(5H)-dion (99)^[43]



Tetronsäure **106** (268 mg; 2,349 mmol) wurde unter Argonatmosphäre in THF (25 mL) gelöst und in der Siedehitze gerührt. Zu der Lösung wurde innerhalb von 20 min eine Lösung von Ketenylidetriphenylphosphoran (**79**) (710 mg; 2,349 mmol), in THF (10 mL), hinzuge tropft. Nach 14 h Erhitzen unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet. Es wurden 968 mg (2,326 mmol; 99%) gelblicher Feststoff in einer 1:2-Mischung aus Ylid und Betain erhalten

Smp.: Zersetzung bei 205-210 °C; Lit.^[43]: (S-Enant.) > 200 °C.

R_f (SiO₂) 0,85 und 0,49 (Aceton/CH₂Cl₂ 1:1).

[α]_D²⁵ + 7,3 (c 1,0 in CHCl₃); Lit.^[43]: (S-Enant.) – 8,9 (c 1,0 in CHCl₃).

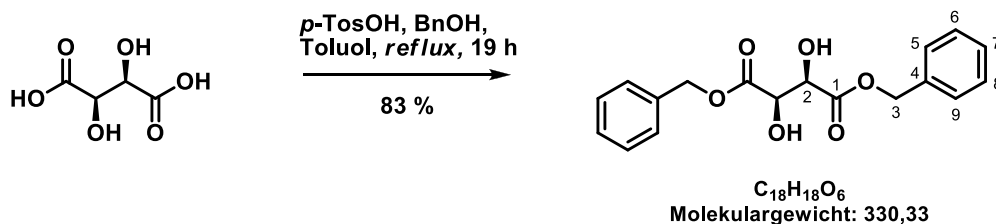
¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): *Ylid*: δ = 1.47 (d, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 3H, H-6); 5.47 (q, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 1H, H-5); 4.97-5.12 (m, 1H, H-8). *Betain*: δ = 1.35 (d, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 3H, H-6); 2.98 (d, J_{H,P} = 13.6 Hz, 2H, H-8). *Signale beider Isomere*: 7.41-7.85 (m; 15 H; H-ar).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): *Ylid*: δ = 17.4 (C-6); 55.7 (d, J_{P,C} = 109.2 Hz, C-8); 96.3 (C-3); 123.8 (d, J_{P,C} = 92.4 Hz, C^{ipso}). *Betain*: 17.1 (C-6), 35.1 (d, J_{P,C} = 50.4 Hz, C-8); 99.4 (C-3); 119.2 (d, J_{P,C} = 84.0 Hz, C^{ipso}). *Signale beider Isomere*: δ = 67.9 (C-5); 129.2; 129.4; 129.8; 129.9; 133.0; 133.1; 133.8; 133.9; 134.5 (C-ar); 173.3 (C-2); 178.8 (C-7); 198.6 (C-4).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CDCl₃): *Ylid*: δ = 15.3; *Betain*: δ = 22.4.

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3071, 2938, 2895, 1732, 1650, 1603, 1583, 1428, 1393, 1365, 1305, 1265, 1184, 1106, 1084, 1059, 998, 952, 902, 849, 819, 754, 715, 686, 607, 579.

MS **(Direkteinlass, El, 70 eV):** m/z (%) = 416 (92) $[M^+]$; 372 (7) $[C_{24}H_{21}O_2P]^+$; 343 (7); 301 (55); 277 (100); 262 (9) $[C_{18}H_{15}P]^+$; 227 (19); 201 (20); 183 (41) $[C_{12}H_{10}P]^+$; 152 (11); 131 (5); 108 (5); 77 (12) $[C_6H_5]^+$; 42 (13).

5.2.7 (2*R*,3*R*)-Dibenzyl-2,3-dihydroxytartrat (**107**)^[50]

L-(+)-Weinsäure (**102**) (3,0 g; 20,00 mmol) wurde in Toluol (14 mL) gelöst und mit BnOH (10,40 mL; 100 mmol) und *p*-TosOH (69 mg; 0,40 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 19 h unter Rückfluss erhitzt und mittels eines Wasserabscheiders wurde das entstandene Wasser gesammelt. Anschließend wurde zur abgekühlten Lösung Et₂O (20 mL) gegeben und die organische Phase dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. und zweimal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 5:1 → 1:1) aufgereinigt, so das 5,44 g (16,50 mmol; 83 %) weißer Feststoff erhalten wurde.

Smp.: 52-57 °C; Lit.^[50]: 51,3 °-53,1 °C.

R_f (SiO₂) 0,29 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).

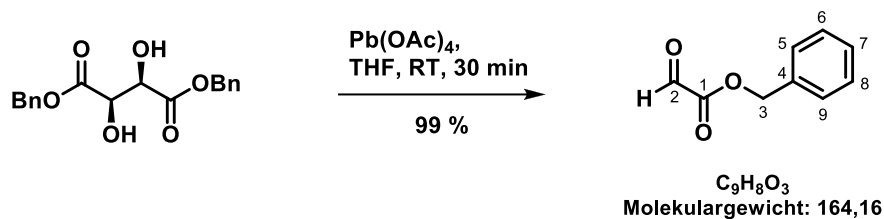
[α]_D²⁵ + 17,1 (*c* 1,3 in CH₂Cl₂); Lit.^[52]: + 16,6 (*c* 1,3 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.21 (d, ³*J*_{OH,H} = 6.2 Hz 2 H, OH); 4.63 (d, ³*J*_{H,H} = 4.8 Hz, 2 H, H-2); 5.29 (d, *J*_{H,H} = 2.9 Hz 2 H, H-3); 7.38 (s, 10 H, H-5 – H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 68.1 (C-3); 72.1 (C-2); 128.4; 128.7 (C-5 – C-9); 134.8 (C-4); 171 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3460, 3064, 2945, 1740, 1606, 1585, 1468, 1454, 1447, 1408, 1376, 1312, 1250, 1219, 1190, 1121, 1089, 1047, 1028, 1002, 978, 964, 931, 902, 879, 847, 816, 782, 733, 693.

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): 239 (5) [C₁₁H₁₁O₆⁺]; 211 (4); 180 (12); 147 (2); 121 (2); 107 (40) [C₇H₇O⁺]; 91 (100) [C₇H₇⁺]; 65 (12); 43 (6).

5.2.8 Benzyl-2-oxoacetat (**100**)^[52]

Tartrat **107** (110 mg; 0,333 mmol) wurde in THF (4 mL) gelöst und mit Pb(OAc)_4 (163 mg; 0,367 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird bei RT für 30 min gerührt und ohne weitere Aufarbeitung über einen Spritzenfilter zur anschließenden Reaktion hinzugegeben. Es konnten 108 mg (0,660 mmol; $2 \times \mathbf{100}$; 99 %) farbloses Öl erhalten werden.

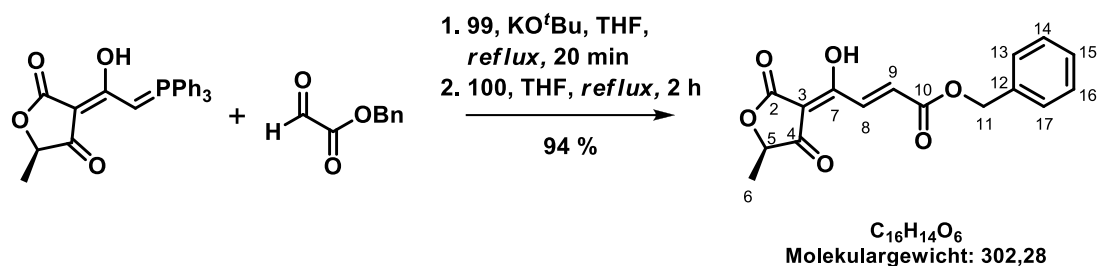
R_f (SiO₂) 0,51 (*n*-Hexan/EtOAc 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.37 (s, 2 H, H-3); 7.18-7.49 (m, 5 H, H-5 – H-9); 9.43 (s, 1 H, H-2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 68.3 (C-3); 128.4; 128.6; 128.8; 129.9; 134.1 (C-4 – C-9); 157.9 (C-1); 183.6 (C-2).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV): 164 [M^+]; 108 (2); 91 (100) [C_7H_7^+]; 79 (3); 77 (7) [C_6H_5^+]; 65 (15); 51 (7); 40 (7).

5.2.9 (5*R*)-3-[(*E*)-1'-hydroxy-2'-benzylacrylat]-5-methyl-furan-2,4(5*H*)-dion (108)



Ylid **99** (500 mg; 1,201 mmol) wurde in THF (25 mL) gelöst, mit K^tOBu (135 mg; 1,201 mmol) versetzt und für 20 min unter Rückfluss erhitzt. Benzylglyoxylat (**100**) (236 mg; 1,441 mmol) wurde anschließend, gelöst in THF (10 mL), tropfenweise über einen Spritzenfilter hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde mit KHSO_4 abgebrochen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit NaHCO_3 -Lösung (pH 8,5) extrahiert, so dass das Rohprodukt in die wässrige Phase übergeht. Letztere wurde dann mit 1M HCl angesäuert und dreimal mit Et_2O extrahiert, um das Produkt wieder in die organische Phase zu ziehen. Anschließend wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und 340 mg (1,125 mmol; 94 %) gelbes Öl erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt eine 1:1 Mischung von Diketon zu Enol.

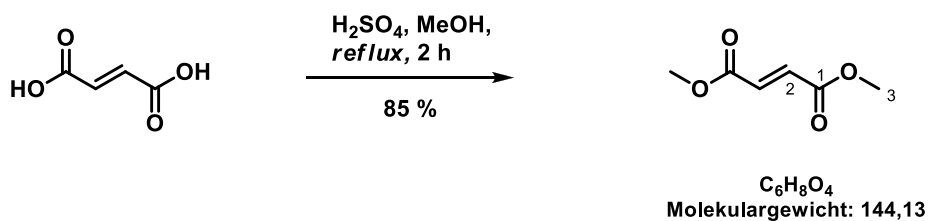
R_f (SiO_2) 0,33 (Aceton/ CH_2Cl_2 1:1).

$[\alpha]_D^{25}$ + 22,6 (c 1,0 in CHCl_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): *Diketon*: δ = 1.58 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 3 H, H-6,); 4.81 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 1 H, H-5,); 7.13 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.6 Hz, 1 H, H-9); 8.11 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.6 Hz, 1 H, H-8). *Enol*: δ = 1.56 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 3 H, H-6,); 4.89 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 1 H, H-5,); 7.16 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.6 Hz, 1 H, H-9); 8.12 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.6 Hz, 1 H, H-8). *Signale beider Isomere*: δ = 5.31 (s, 2 H, H-11); 7.36-7.48 (m, 5 H, H-13 – H-17); 8.84 (broad s, 1 H, OH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): *Diketon*: δ = 82.0 (C-5); 98.2 (C-3); 131.5 (C-8); 133.8 (C-9); 173.3 (C-7); 194.4 (C-4). *Enol*: δ = 77.7 (C-5); 100.0 (C-3); 131.9 (C-8); 134.3 (C-9); 177.3 (C-7); 203.4 (C-4). *Signale beider Isomere*: δ = 16.6 (C-6); 67.3 (C-11); 128.3 (C-13, C-17); 128.5 (C-15); 128.6 (C-14, C-16); 135.0 (C-12); 164.2 (C-10); 175.0 (C-2).

IR	(ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3071, 2936, 1760, 1722, 1695, 1647, 1572, 1498, 1455, 1373, 1296, 1271, 1169, 1111, 1080, 1053, 985, 953, 904, 819, 742, 697, 663, 613, 600, 580.
MS	(Direkteinlass, El, 70 eV): m/z (%) = 302 (2) [M^+]; 221 (8); 195 (71) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_5^+$]; 178 (75); 141 (17) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_4^+$]; 123 (9); [$\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_3^+$]; 91 (100) [C_7H_7^+]; 59 (17); 55 (27).

5.2.10 Dimethylfumarat (119)^[53]

Fumarsäure (**116**) (5,0 g; 43,08 mmol) wurde in MeOH (70 mL) gelöst und nach Zugabe von H_2SO_4 (1,7 mL; 32,3 mmol) für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung auf RT und Neutralisation mit 10 %iger Na_2CO_3 -Lsg. konnte das Rohprodukt filtriert und 5,24 g (36,36 mmol; 85 %) weißer Feststoff erhalten werden.

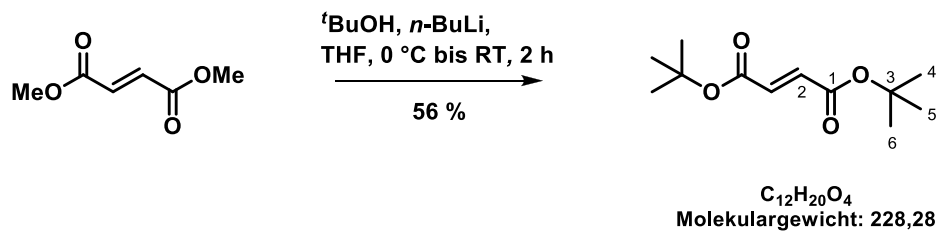
Smp. 102 °C; Lit.^[53]: 102 °C.

R_f (SiO_2) 0,37 (*n*-Hexan/EtOAc 95:5).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.80 (s, 6 H, H-3); 6.86 (s, 2 H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 Hz, CDCl_3): δ = 52.5 (C-3); 133.7 (C-2); 165.5 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3077, 2964, 1706, 1439, 1295, 1154, 990, 881, 774, 672.

5.2.11 Di-*tert*-butylfumarat (118)

Eine Lösung aus $^t\text{BuOH}$ (1,3 mL) und THF (20 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und es wurde tropfenweise $n\text{-BuLi}$ (5,55 mL; 13,88 mmol) und nach 15 min Fumarat **119** (1,00 g; 6,94 mmol) hinzugegeben. Es wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und eine weitere 1 h bei RT. Die Reaktion wurde mit NH_4Cl abgebrochen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und nach Trocknen über MgSO_4 und säulenchromatographischer Aufreinigung ($n\text{-Hexan/EtOAc}$ 19:1) wurden 886 mg (3,88 mmol; 56 %) weißer Feststoff erhalten.

Smp. 69 °C; Lit.^[54]: 69 °C.

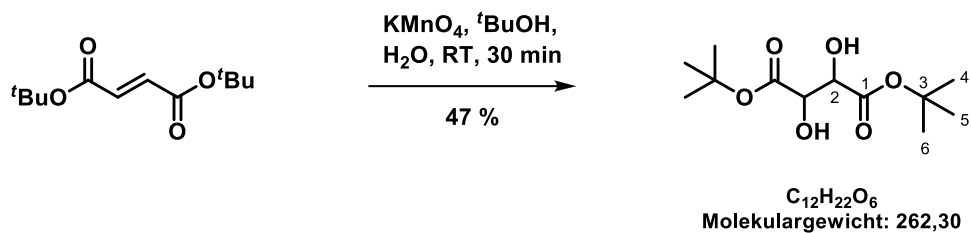
R_f (SiO_2) 0,88 ($n\text{-Hexan/EtOAc}$ 8:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (s, 18 H, H-4 – H-6); 6.67 (s, 2 H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 Hz, CDCl_3): δ = 28.1 (C-4 – C-6); 81.6 (C-3); 134.7 (C-2); 164.7 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2982, 2940, 1703, 1368, 1138, 974, 846, 777, 767, 673.

HRMS: (ESI); m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 251,12521; gef.: 251,12538.

5.2.12 Di-*tert*-butyltartrat (115)

Zu einer Lösung aus Fumarat **118** (5,15 g; 22,55 mmol) in *t*BuOH (100 mL) wurde eine Lösung von KMnO_4 (5,35 g; 33,83 mmol) in H_2O (100 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei RT für 30 min gerührt und anschließend dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Umkristallisation in *n*-Hexan konnten 2,74 g (10,45 mmol; 47 %) farblose Kristalle erhalten werden.

Smp. 83 °C; Lit.^[55]: 84-85 °C.

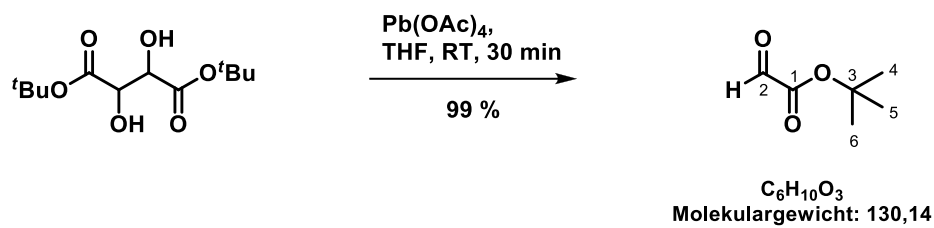
R_f (SiO_2) 0,49 (*n*-Hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (s, 18 H, H-4 – H- 6); 3.08 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz, 2 H, H-2); 4.37 (d, $^3J_{\text{H,OH}}$ = 7.0 Hz, 2 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 Hz, CDCl_3): δ = 28.1 (C-4 – C-6); 72.5 (C-2); 83.6 (C-3); 171.1 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3481, 2975, 1731, 1367, 1248, 1091, 853, 755, 603.

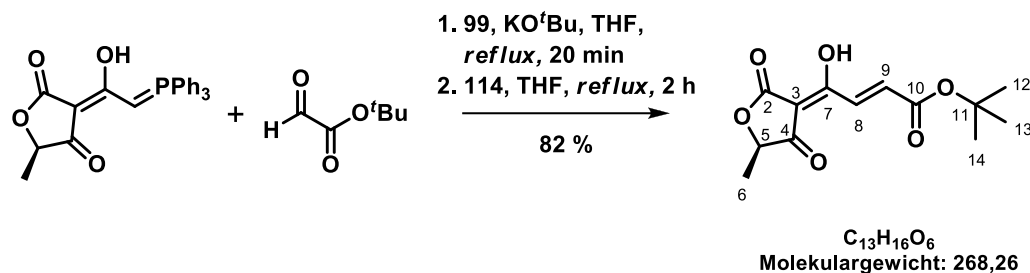
HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$: 285,13086; gef.: 285,13043.

5.2.13 *tert*-Butyl-2-oxoacetat (**114**)

114 wurde nach der Vorschrift von **100** (5.2.8) dargestellt. Tartrat **115** (147 mg; 0,56 mmol), THF (6 mL) und Pb(OAc)_4 (274 mg; 0,62 mmol). **Ausbeute:** 144 mg (1,10 mmol; $2 \times \mathbf{114}$; 99 %) farbloses Öl.

R_f (SiO_2) 0,28 (*n*-Hexan/EtOAc 3:1).

5.2.14 (*R*)-3-[3'-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-prop-(2'*E*)-enoyl]-5-methyltetronsäure (**113**)



113 wurde nach der Vorschrift von **108** (5.2.9) dargestellt. Ylid **99** (1,01 g; 2,43 mmol), THF (30 mL), K^tOBu (269 mg; 2,40 mmol) und Aldehyd **114** (379 mg; 2,92 mmol). **Ausbeute:** 535 mg (1,99 mmol; 82 %) gelber Feststoff einer 1:1-Mischung Diketo-/Enoltautomere.

Smp. 80 °C.

R_f (SiO₂) 0,29 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

[α]_D²⁵ + 11,5 (*c* 1,0 in MeOH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *Diketon*: δ = 1.53 (s, 9 H, H-12 – H-14); 1.55 (d, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 3 H, H-6); 4.77 (q, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 1 H, H-5); 7.00 (d, ³J_{H,H} = 15.7 Hz, 1 H, H-8); 7.94 (d, ³J_{H,H} = 15.7 Hz, 1 H, H-9). *Enol*: δ = 1.53 (s, 9 H, H-12 – H-14); 1.54 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, H-6); 4.85 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 1 H, H-5); 7.02 (d, ³J_{H,H} = 15.8 Hz, 1 H, H-8); 7.95 (d, ³J_{H,H} = 15.8 Hz, 1 H, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): *Diketon*: δ = 16.7 (C-6); 27.9 (C-12 – C-14); 82.1 (C-5); 82.5 (C-11); 98.0 (C-3); 130.3 (C-9); 136.4 (C-8); 163.3 (C-10); 174.0 (C-7); 175.3 (C-2); 194.5 (C-4). *Enol*: δ = 16.7 (C-6); 27.9 (C-12 – C-14); 77.8 (C-5); 82.5 (C-11); 99.9 (C-3); 130.7 (C-8); 136.9 (C-9); 166.5 (C-10); 175.3 (C-2); 177.8 (C-7); 203.6 (C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3090, 3057, 2988, 2940, 1761, 1670, 1652, 1571, 1390, 1369, 1311, 1154, 1087, 1051, 1026, 1000, 810, 690, 599.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₆O₆Na: 291,08391; gef.: 291,08352.

5.2.15 (R)-3-[3'-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-propanoyl]-5-methyltetronsäure (112)



Olefin **113** (832 mg, 3,10 mmol) wurde in getrocknetem EtOAc (30 mL) gelöst und mit 5 % Pd/C (42 mg) versetzt. Unter einer H₂-Atmosphäre (1 Bar) wurde das Reaktionsgemisch bei RT für 30 min gerührt. Nach Filtration über Celite und Entfernung des Lösungsmittels konnten 778 mg (2,88 mmol; 93 %) gelbes Öl isoliert werden.

R_f (SiO₂) 0,29 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

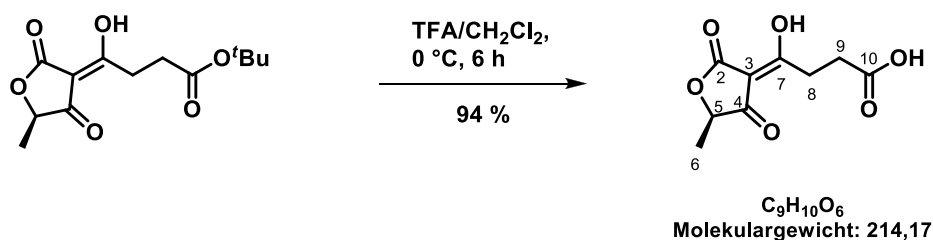
[α]_D²⁵ + 6,3 (c 1,0 in MeOH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, H-12 – H-14); 1.53 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, H-6); 2.61 (t, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 2 H, H-9); 3.18 (t, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 2 H, H-8); 4.88 (q, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1 H, H-5); 11.78 (*broad s*, 1 H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (C-6); 28.1 (C-12 – C-14); 29.0 (C-8); 32.6 (C-9); 75.2 (C-5); 81.2 (C-11); 100.7 (C-3); 167.8 (C-10); 171.2 (C-2); 196.7 (C-7), 198.1 (C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2980, 1762, 1726, 1653, 1599, 1366, 1236, 1148, 1047, 1005, 845.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₈O₆Na: 293,09956; gef.: 293,09877.

5.2.16 (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**)

Eine Lösung von Tetronsäure **112** (176 mg; 0,65 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und es wurde TFA (1,3 mL) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 6 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Lösungsmittel unter Hochvakuum bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt, so dass **1** als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden konnte. Umkristallisation in MeCN ergaben 131 mg (0,61 mmol; 94 %) weiße Kristalle des Naturstoffs (*R*)-(+)-Carolinsäure (**1**).

Smp. $141\text{ }^\circ\text{C}$; Lit.^[83] $141\text{--}142\text{ }^\circ\text{C}$.

R_f 0,20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

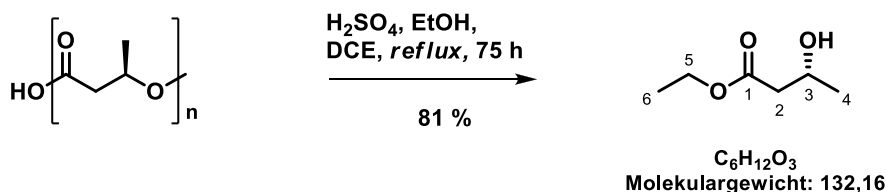
[α]_D²⁵ + 23 / [α]₅₄₆²⁵ + 53 (*c* 0,33 in H_2O); Lit.^[24]: [α]₅₄₆ + 60 (*c* 0,33 in H_2O).

¹H-NMR (**500 MHz, DMSO-*d*₆**): δ = 1.35 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3 H, H-6); 2.43 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 2 H, H-9); 2.96 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 2 H, H-8); 4.81 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 1 H, H-5).

¹³C-NMR (**75 MHz, DMSO-*d*₆**): δ = 17.5 (C-6); 27.6 (C-8); 35.0 (C-9); 74.1 (C-5); 98.9 (C-3); 170.4 (C-2); 174.0 (C-10); 190.5 (C-7); 193.0 (C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3279, 2443, 1745, 1729, 1652, 1594, 1374, 1229, 1158, 1056, 1021, 954, 825, 793, 771, 671, 588.

HRMS (ESI): m/z [M-H][−] berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_6$: 213,03936; gef.: 213,03999.

5.2.17 (*R*)-Ethyl-3-hydroxybutyrat (*R*-126)

Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäure (**124**) (6,0 g; 79,69 mmol) wurde in 1,2-Dichlorethan p.a. (60 mL) suspendiert und es wurden H_2SO_4 (1,3 mL; 23,91 mmol) und Ethanol p.a. (20 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 75 h gerührt, bevor gesättigte NaCl-Lsg. hinzugegeben und für weitere 10 min gerührt wurde. Anschließend wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-, NaHCO_3 - und nochmals mit NaCl-Lsg. gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 8,52 g (64,47 mmol; 81 %) leicht orangefarbenes Öl erhalten werden.

R_f (SiO_2) 0,30 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).

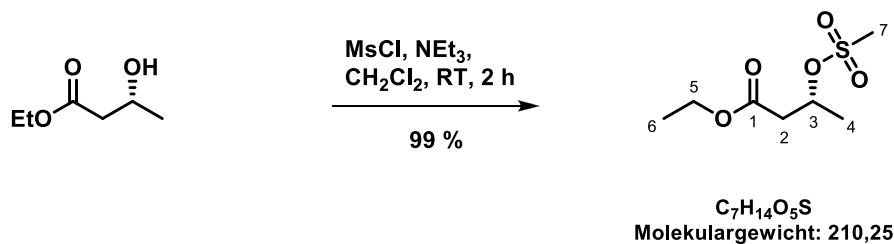
$[\alpha]_D^{25}$ – 36,9 (*c* 1,0 in CHCl_3); Lit.^[57]: – 44,5 (*c* 1,0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-4); 1.19 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 3 H, H-6); 2.35 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 16.2, 8.3 Hz, 1 H, H-2a); 2.40 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 16.2, 4.3 Hz, 1 H, H-2b); 3.23 (*broad s*, 1 H, OH); 4.08 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 2 H, H-5); 4.02-4.16 (m, 1 H, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (C-6); 22.4 (C-4); 42.8 (C-2); 60.4 (C-5); 64.0 (C-3); 172.5 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3340, 2978, 1732, 1373, 1296, 1178, 1116, 1068, 1027, 947, 845, 593.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3$: 133,08592; gef.: 133,08596.

5.2.18 (R)-Ethyl-3-mesyloxybutyrat (128)^[57]

Ethylester *R*-**126** (2,0 g; 15,13 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Mesylchlorid (1,41 mL; 18,16 mmol) und NEt_3 (2,52 mL; 18,16 mmol) langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 h gerührt, wobei es langsam auf RT erwärmt wurde. Dann wurde die Suspension über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Et_2O nochmals suspendiert, erneut über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es konnte 3,14 g (14,93 mmol; 99 %) farbloses Öl erhalten werden.

R_f (SiO_2) 0,39 (*n*-Hexan/ EtOAc 2:1).

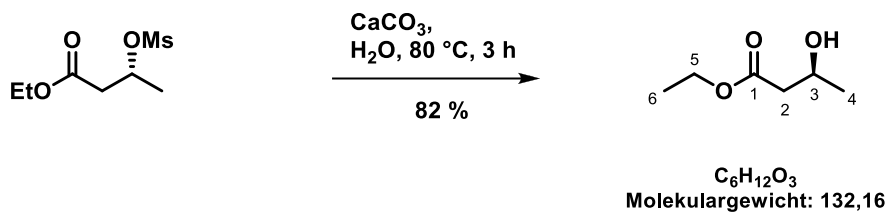
[α]_D²⁵ – 26,0 (*c* 1,0 in CHCl_3); Lit.^[84]: – 32,1 (*c* 1,0 in CHCl_3).

¹H-NMR (**300 MHz, CDCl_3**): δ = 1.23 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, H-6); 1.46 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 3 H, H-4); 2.53 (dd, $J_{\text{H,H}} = 16.4, 4.6$ Hz, 1 H, H-2a); 2.73 (dd, $J_{\text{H,H}} = 16.4, 8.7$ Hz, 1 H, H-2b); 2.99 (s, 3 H, H-7); 4.12 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2 H, H-5); 5.03-5.15 (m, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (**75 MHz, CDCl_3**): δ = 14.0 (C-6); 21.2 (C-4); 38.0 (C-7); 41.0 (C-2); 60.7 (C-5); 75.8 (C-3); 169.5 (C-1).

IR (**ATR**), **ν_{max}** (**cm⁻¹**): 2984, 1731, 1346, 1300, 1194, 1170, 1105, 1028, 974, 914, 895, 795, 730.

HRMS (ESI): *m/z* [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5\text{SNa}$: 233,04542; gef.: 233,04500.

5.2.19 (S)-Ethyl-3-hydroxybutyrat (S-126)^[57]

Ethylester **128** (12,61 g; 60,00 mmol) wurde in H₂O (120 mL) gelöst und mit CaCO₃ (3,30 g; 33,00 mmol) versetzt, auf 80 °C erhitzt und für 3 h gerührt. Anschließend wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Dann wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, so dass 6,51 g (49,26 mmol; 82 %) farbloses Öl erhalten wurden.

R_f(SiO₂) 0,34 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).

[α]_D²⁵ + 33,1 (*c* 3,0 in CHCl₃); Lit ^[85]: + 32,8 (*c* 3,0 in CHCl₃).

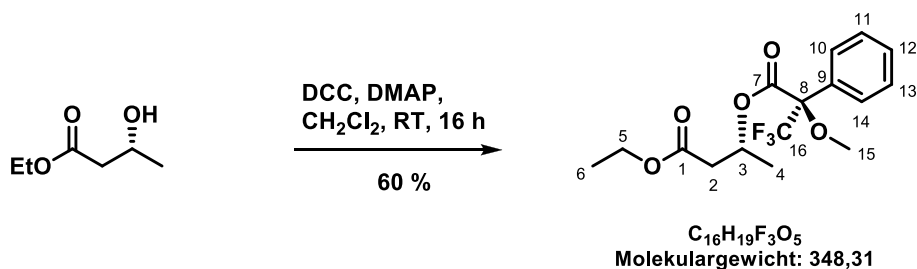
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (d, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 3 H, H-4); 1.18 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, C-6); 2.35 (d, ³J_{H,H} = 4.1 Hz, 1 H, H-2a); 2.37 (d, ³J_{H,H} = 1.3 Hz, 1 H, H-2b); 3.22 (*broad s*, 1 H, OH); 4.08 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, H-5); 4.01-4.17 (m, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (C-6); 22.4 (C-4); 42.8 (C-2); 60.5 (C-5); 64.1 (C-3); 172.5 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3428, 2979, 1731, 1373, 1296, 1176, 1116, 1067, 1028, 948, 845, 594, 563;

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₆H₁₃O₃: 133,08592; gef.: 133,08589.

5.2.20 (*R*)-Ethyl-3-[(*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy]-butyrat (*R,R*-129)^[86]



Ethylester *R*-126 (16 mg; 0,121 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1,5 mL) gelöst und mit *R*-MTPA (88 mg; 0,375 mmol), DCC (77 mg; 0,375 mmol) und DMAP (46 mg; 0,375 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 16 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, das Lösungsmittel entfernt und mittels einer Silicasäule (*n*-Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Es wurden 25 mg (0,072 mmol; 60 %) farbloses Öl isoliert.

$R_f(\text{SiO}_2)$ 0,37 (*n*-Hexan/EtOAc 10:1).

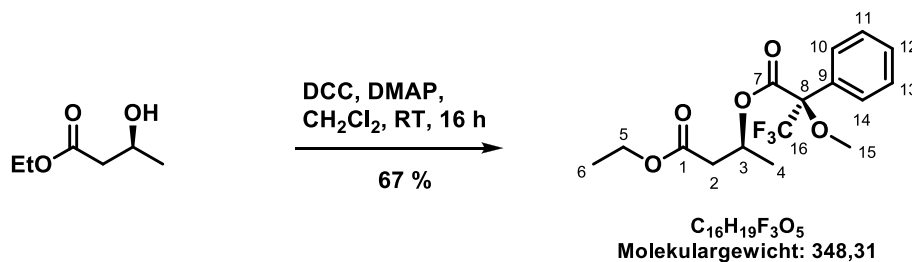
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz, 3 H, H-6); 1.33 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz, 3 H, H-4); 2.56 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 16.2, 4.6 Hz, 1 H, H-2a); 2.72 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 16.2, 8.6 Hz, 1 H, H-2b); 3.53 (s, 3 H, H-15); 4.12 (dq, J = 7.0, 2.1 Hz, 2 H, H-5); 5.52-5.60 (m, 1 H, H-3); 7.36-7.53 (m, 5 H, H-10 – H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.1 (C-6); 19.3 (C-4); 40.5 (C-2); 55.4 (C-15); 60.9 (C-5); 70.0 (C-3); 90.2 (C-8); 123.3 (q, $J_{\text{C,F}}$ = 298.0 Hz, C-16); 127.3; 128.4; 129.5 (C-ar); 132.2 (C-9); 165.7 (C-7); 169.9 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2987, 1739, 1267, 1166, 1122, 1105, 1018, 992, 715, 697.

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 190 (27); 189 (100) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{O}$] $^+$; 119 (15); 115 (35) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$; 103 (34); 87 (12)) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$] $^+$; 77 (16) [C_6H_5] $^+$; 73 (60) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$] $^+$; 70 (57).

5.2.21 (*S*)-Ethyl-3-[(*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy]-butyrat (*R,S*-129)^[86]



R,S-129 wurde nach der Vorschrift von *R,R*-129 (5.2.20) dargestellt. *S*-126 (16 mg; 0,121 mmol), *R*-MTPA (88 mg; 0,375 mmol), DCC (77 mg; 0,375 mmol), DMAP (46 mg; 0,375 mmol) und CH_2Cl_2 (1,5 mL). **Ausbeute:** 28 mg (0,080 mmol; 67 %) farbloses Öl.

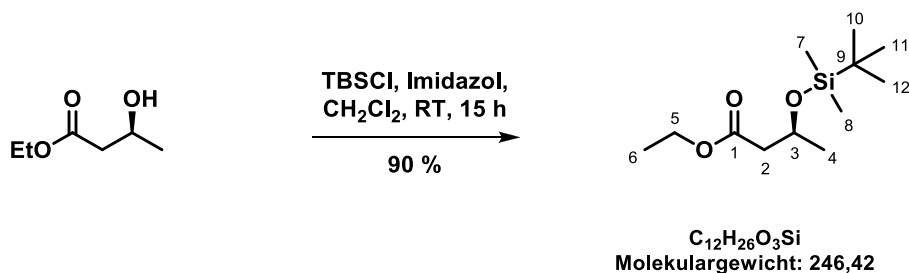
$R_f(\text{SiO}_2)$ 0,35 (*n*-Hexan/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 3 H, H-6); 1.43 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.2 Hz, 3 H, H-4); 2.30 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 16.2, 5.0 Hz, 1 H, H-2a); 2.68 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 16.2, 8.3 Hz, 1 H, H-2b); 3.54 (s, 3 H, H-15); 4.05 (dq, J = 7.2, 1.6 Hz, 2 H, H-5); 5.53-5.60 (m, 1 H, H-3); 7.35-7.54 (m, 5 H, H-10 – H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (C-6); 19.6 (C-4); 40.5 (C-2); 55.4 (C-15); 60.7 (C-5); 70.2 (C-3); 93.3 (C-8); 123.3 (q, $J_{\text{C,F}}$ = 293.5 Hz, C-16); 127.3; 128.3; 129.5 (C-ar); 132.1 (C-9); 165.6 (C-7); 169.6 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2988, 1740, 1264, 1165, 1122, 1105, 1017, 990, 715, 697.

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 190 (26); 189 (100) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{O}$] $^+$; 119 (16); 115 (35) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$; 105 (33); 87 (12) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$] $^+$; 77 (16) [C_6H_5] $^+$; 73 (61) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$] $^+$; 70 (61).

5.2.22 (S)-Ethyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-butyrat(130)^[58]

Ethylester **S-126** (6,13 g; 46,38 mmol) wurde in CH_2Cl_2 p.a. (120 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Imidazol (3,79 g; 55,66 mmol) und TBSCl (7,69 g; 51,02 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 h gerührt, während es sich langsam auf RT erwärmen konnte. Die Reaktion wurde mit NaHCO_3 abgebrochen und die Reaktionslösung wurde mit H_2O und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 nochmals rückextrahiert. Dann wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 8:1) aufgereinigt und es konnten 10,28 g (41,72 mmol; 90 %) farbloses Öl isoliert werden.

R_f (SiO_2) 0,49 (*n*-Hexane/EtOAc 19:1).

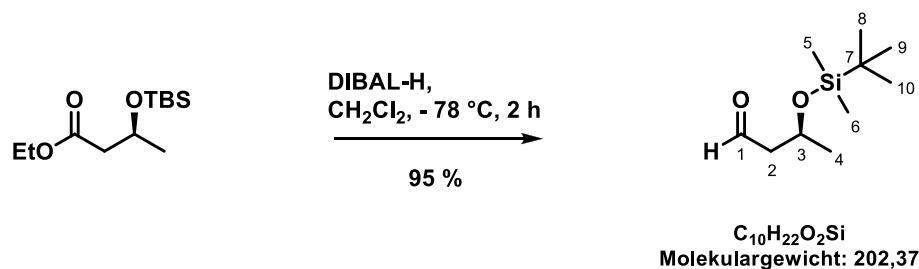
[α]_D²⁵ + 24,6 (*c* 1,0 in CHCl_3); Lit.^[58]: + 24,1 (*c* 1,0 in CHCl_3).

¹H-NMR (**300 MHz, CDCl_3**): δ = 0.04 (s, 3 H, H-7); 0.06 (s, 3 H, H-8); 0.86 (s, 9 H, H-10 – H-12); 1.19 (d, ³*J*_{H,H} = 6.2 Hz, 3 H, C-4); 1.26 (t, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, H-6); 2.36 (dd, *J*_{H,H} = 14.4, 5.3 Hz, 1 H, H-2a); 2.46 (dd, *J*_{H,H} = 14.4, 7.2 Hz, 1 H, H-2b); 4.06-4.17 (m, 2 H, H-5); 4.24-4.31 (m, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (**75 MHz, CDCl_3**): δ = −5.0 (C-7); −4.4 (C-8); 14.3 (C-6); 18.1 (C-9); 24.0 (C-4); 25.8 (C-10 – C-12); 45.1 (C-2); 60.4 (C-5); 65.9 (C-3); 171.8 (C-1).

IR (**ATR**), **ν_{max} (cm^{−1})**: 2931, 2858, 1737, 1473, 1376, 1254, 1182, 1081, 1001, 831, 809, 774, 659.

HRMS (**ESI**): *m/z* [*M*+*H*]⁺ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$: 247,17240; gef.: 247,17202.

5.2.23 (*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-butanal (**131**)^[58]

Ethylester **130** (4,0 g; 16,23 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (140 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (17,86 mL; 17,86 mmol; 1 M in *n*-Hexan) über 90 min mittels Spritzenpumpe hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 30 min gerührt. Die Reaktion wurde mit MeOH (5 mL) abgebrochen und weitere 15 min gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurden Seignettesalz (40 mL) hinzugegeben und nochmals für 20 min gerührt. Danach wurde die trübe Lösung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H_2O und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 3,12 g (15,42 mmol; 95 %) farbloses Öl erhalten werden.

R_f (SiO_2) 0,70 (*n*-Hexan/EtOAc 9:1).

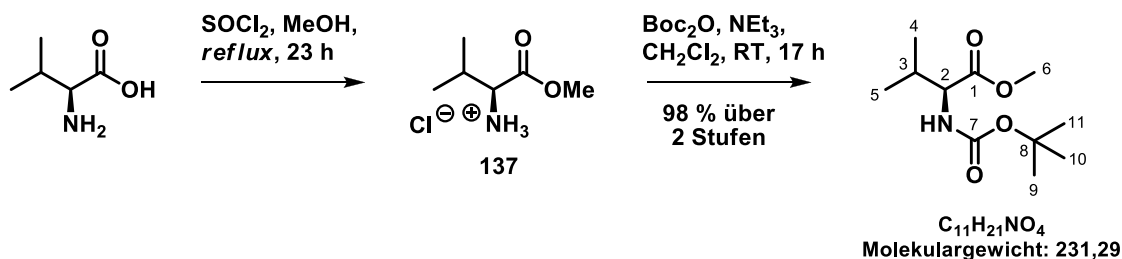
$[\alpha]_D^{25}$ + 16,7 (*c* 1,0 in CHCl_3); Lit ^[87]: + 14 (*c* 1,0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.06 (s, 3 H, H-5); 0.07 (s, 3 H, H-6); 0.87 (s, 9 H, H-8 – H-10); 1.24 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.0 Hz, 3 H, H-4); 2.46 (ddd, J = 15.8, 5.1, 2.2 Hz, 1 H, H-2a); 2.55 (ddd, J = 15.8, 7.1, 2.8 Hz, 1 H, H-2b); 4.32-4.39 (m, 1 H, H-3); 9.80 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8, 2.2 Hz, 1 H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.1 (C-5); -4.5 (C-6); 17.9 (C-7); 24.1 (C-4); 25.7 (C-8 – C-10); 52.9 (C-2); 64.6 (C-3); 202.3 (C-1);

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2931, 2858, 1728, 1264, 1098, 1026, 833, 774, 680, 560.

MS: (Direkteinlass, EI, 70 eV): m/z (%) = 202 (2) [M^+], 185 (9), 159 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{OSi}^+$], 145 (79) [$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si}^+$], 119 (51), 101 (47), 75 (94) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}^+$], 73 (55) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$], 57 (40), 41 (20).

5.2.24 L-N-(*tert*-Butyloxocarbonyl)-valinmethylester (**133**)^[60]

L-Valin (**125**) (15,0 g; 0,128 mol) wurde in MeOH p.a. (100 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von SOCl₂ (9,29 mL; 0,128 mmol) wurde das Reaktionsgemisch für 1 h bei RT und anschließend für weitere 22 h in der Siedehitze gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Hydrochlorid **137** wurde in CH₂Cl₂ p.a. (120 mL) gelöst und es wurden bei 0 °C NEt₃ (34,9 mL; 0,252 mmol) und Boc₂O (30,3 g; 0,139 mmol) hinzugegeben. Nach 17 h Rühren bei RT wurden 100 mL H₂O hinzugegeben und das Gemisch dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Um das restliche NEt₃ zu entfernen, wurde die organische Phase mit 1M Zitronensäure und nochmals mit H₂O gewaschen und anschließend über MgSO₂ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, wurden 29,0 g (125 mmol; 98 %) farbloses Öl erhalten.

R_f (SiO₂) 0,57 (*n*-Hexan/EtOAc 4:1).

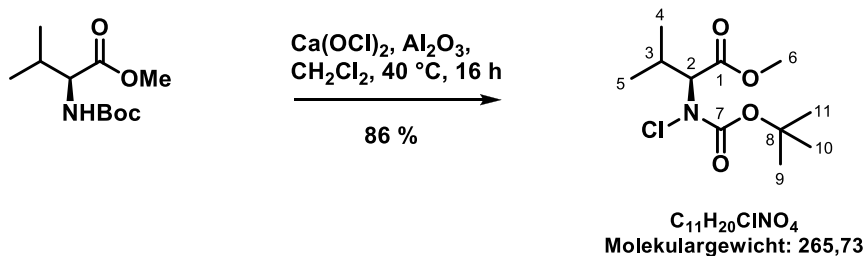
[α]_D²⁵ + 10,6 (*c* 1,0 in CHCl₃); Lit^[88]: + 15,9 (*c* 1,0 in CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, C-4); 0.86 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-5); 1.35 (s, 9 H, H-9 – H-11); 1.92-2.12 (m, 1 H, H-3); 3.64 (s, 3 H, H-6); 4.08-4.17 (m, 1 H, H-2); 5.03 (*broad* d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (C-4); 18.9 (C-5); 28.3 (C-9 – C-11); 31.2 (C-3); 51.8 (C-6); 58.4 (C-2); 79.7 (C-8); 155.7 (C-7); 172.9 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3377, 2967, 1744, 1710, 1499, 1366, 1156, 1015, 779.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₁NO₄Na: 254,13594; gef.: 254,13628.

5.2.25 L-N-Chloro-N-(*tert*-butyloxocarbonyl)-valinmethylester (135)

Ca(OCl)_2 (12,56 g; 87,84 mmol) und Al_2O_3 (87,9 g; BROCKMANN V) wurden zunächst in CH_2Cl_2 (250 mL) suspendiert. Anschließend wurde Valinat **133** (6,77 g; 29,28 mmol) hinzugegeben und die Suspension für 16 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung unter Vakuum filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Es konnten 6,64 g (24,99 mmol; 86 %) farbloses Öl isoliert werden.

R_f (SiO_2) 0,66 (*n*-Hexan/EtOAc 4:1).

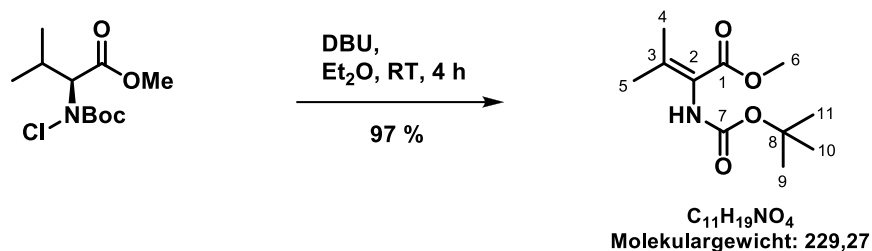
$[\alpha]_D^{25}$ – 71,5 (*c* 1,0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3 H, H-4); 0.98 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3 H, H-5); 1.44 (s, 9 H, H-9 – H-11); 2.38-2.24 (m, 1 H, H-3); 3.69 (s, 3 H, H-6); 4.40 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 10.0 Hz, 1 H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.0 (C-4); 19.6 (C-5); 27.5 (C-3); 27.9 (C-9 – C-11); 52.0 (C-6); 68.0 (C-2); 83.4 (C-8); 154.7 (C-7); 169.9 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2978, 1746, 1705, 1369, 1280, 1254, 1203, 1157, 1131, 1008, 848, 750.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{Na}$: 288,09731; gef.: 288,09672.

5.2.26 *N*-(*tert*-Butyloxocarbonyl)-dehydrovalinmethylester (**136**)

N-Chlorovalinat **135** (885 mg; 3,33 mmol) wurde in Et₂O (30 mL) gelöst und DBU (547 µL; 3,66 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei RT gerührt und anschließend filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 2:1) aufgereinigt, so dass 742 mg (3,24 mmol; 97 %) weißer Feststoff erhalten wurden.

Smp. 81 °C.

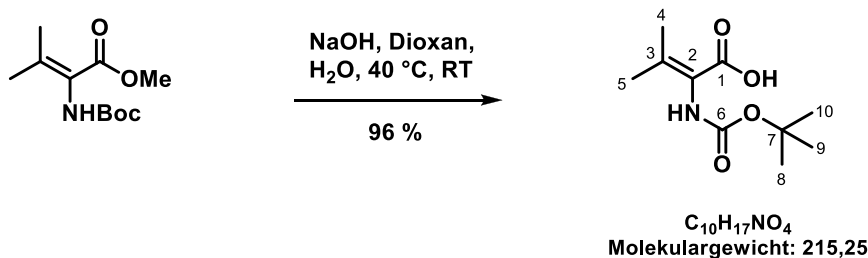
R_f (SiO₂) 0,37 (*n*-Hexan/EtOAc 5:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, H-9 – H-11); 1.85 (s, 3 H, H-4); 2.10 (s, 3 H, H-5); 3.73 (s, 3 H, H-6); 5.77 (*broad s*, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (C-4); 22.4 (C-5); 28.2 (C-9 – C-11); 51.8 (C-6); 80.2 (C-8); 121.5 (C-2); 145.0 (C-3); 154.1 (C-7); 165.6 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3351, 1705, 1497, 1315, 1258, 1226, 1160, 1092, 1054, 756, 574.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₉NO₄Na: 252,12063; gef.: 252,12028.

5.2.27 *N*-(*tert*-Butyloxocarbonyl)-dehydrovalin (**132**)

Dehydrovalinat **136** (300 mg; 1,309 mmol) wurde in Dioxan (3 mL) gelöst und mit einer Lösung von NaOH (131 mg; 3,271 mmol) in H₂O (6 mL) versetzt. Die Reaktion wurde für 17 h bei 40 °C gerührt, mit 10 %iger HCl abgebrochen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 269 mg (1,250 mmol; 96 %) weißer Feststoff erhalten werden.

Smp. 194 °C.

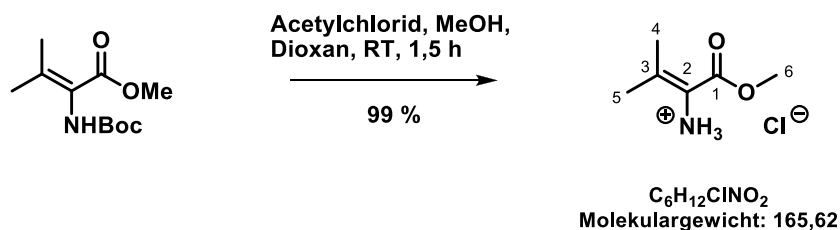
R_f (SiO₂) 0,29 (tailing) (*n*-Hexan/EtOAc 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, MeOD-*d*₆): δ = 1.46 (s, 9 H, H-9 – H-10); 1.84 (s, 3 H, H-4); 2.11 (s, 3 H, H-5).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOD-*d*₆): δ = 21.3 (C-4); 22.2 (C-5); 80.8 (C-7); 123.9 (C-2); 145.6 (C-6); 157.1 (C-3); 169.0 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3212, 3107, 2984, 2917, 1690, 1638, 1357, 1302, 1245, 1157, 1048, 1024, 933, 874, 783, 773, 761, 712, 632.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆NO₄: 214,10738; gef.: 241,10815.

5.2.28 Dehydrovalinmethylester-Hydrochlorid ($152 \times \text{HCl}$)

Es wurden Acetylchlorid (9,3 mL; 0,13 mol) und getrocknetes MeOH (5,6 mL; 0,13 mmol) in Dioxan (35 mL) bei 0 °C vorgelegt und für 5 min gerührt. Anschließend wurde Dehydrovalinat **136** (1,00 g; 4,36 mmol) hinzugegeben, das Reaktionsgemisch für 1,5 h gerührt und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, so dass 715 mg (4,32 mmol; 99 %) farblose Kristalle erhalten wurden.

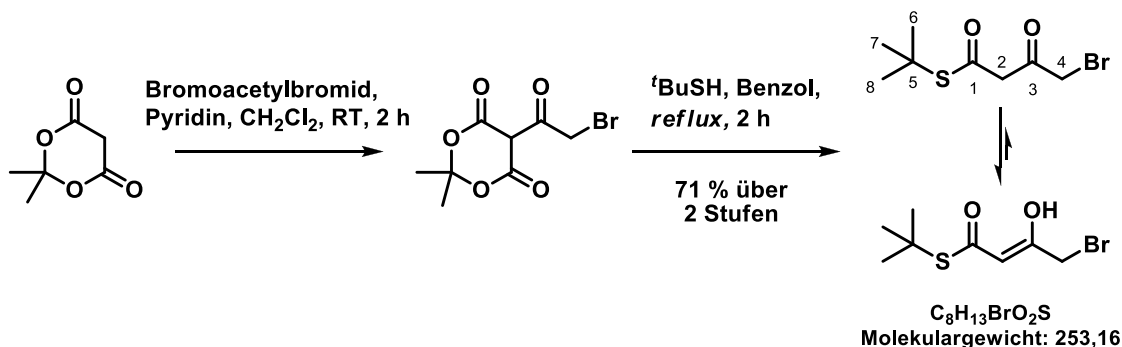
Smp. 115-120 °C.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ = 2.02 (s, 3 H, C-4); 2.25 (s, 3 H, H-5); 3.84 (s, 3 H, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): δ = 21.6 (C-4); 22.0 (C-5); 53.0 (C-6); 114.8 (C-2); 152.8 (C-3); 164.1 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2980, 2785, 2594, 1986, 1729, 1622, 1436, 1304, 1228, 1146, 1126, 1043, 877, 770, 617.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₆H₁₂NO₂: 130,08626; gef.: 130,08632.

5.2.29 *S*-*tert*-Butyl-4-bromo-3-oxobutanthioat (93)

Meldrumsäure (**84**) (4,32 g; 30,0 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (45 mL) gelöst und Pyridin (4,84 mL; 60,0 mL) bei 0 °C hinzugegeben. Anschließend wurde Bromoacetyl bromid (**91**) (2,87 mL; 33,0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch bei RT für 2 h gerührt. Dann wurden 2 M HBr (48 %ig; 50 mL) hinzugegeben und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Benzol p.a. (60 mL) gelöst und es wurde *t*-BuSH (10,15 mL; 90,0 mmol) hinzugegeben. Es wurde erneut für 2 h in der Siedehitze gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel nach Abkühlen am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 95:5) aufgereinigt und 5,39 g (21,30 mmol; 71 %) rotes Öl erhalten. Das ¹H-Spektrum zeigt eine 1,2:1 Mischung von Keto- zu Enolform.

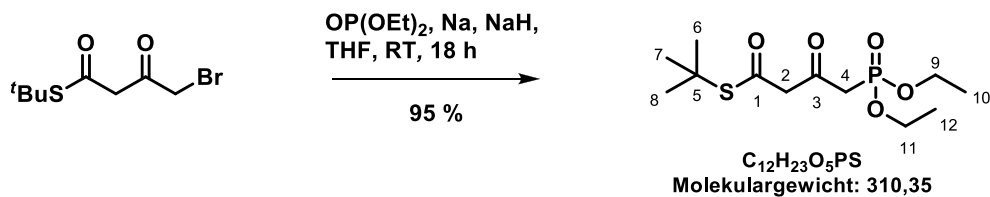
R_f (SiO₂) = 0,30 (*n*-Hexan/EtOAc 95:5).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *Ketoform*: δ = 1.45 (s, 9 H, H-6 – H-8); 3.80 (s, 2 H, H-2); 4.02 (s, 2 H, H-4). *Enolform*: δ = 1.49 (s, 9 H; H-6 – H-8); 3.76 (s, 2 H, H-4); 5.55 (s, 1 H, H-2); 12.66 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): *Ketoform*: δ = 29.4 (C-6 – C-8); 34.2 (C-4); 49.3 (C-5); 54.8 (C-2); 191.8 (C-3); 193.7 (C-1). *Enolform*: δ = 29.8 (C-6 – C-8); 39.7 (C-4); 48.7 (C-5); 100.8 (C-2); 167.3 (C-3); 196.5 (C-1).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2966, 1725, 1671, 1621, 1365, 1223, 1159, 1069, 987, 848, 779, 708, 591.

MS: (Direkteinlass, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 205 (3), 198 (10), 197 (10), 173 (9) [C₈H₁₃O₂S]⁺, 165 (12), 165 (12), 150 (4), 136 (3), 121 (6) [C₂H₃OBr]⁺, 117 (3) [C₅H₉O₅]⁺, 116 (3), 95 (2), 84 (5), 75 (5), 57 (100) [C₄H₉]⁺, 41 (34).

5.2.30 *S*-tert-Butyl-4-diethoxyphosphoryl-3-oxobutanthioat (94)

Nachdem elementares Natrium (295 mg; 12,84 mmol) in THF (20 mL) gegeben und Diethylphosphit (1,53 mL; 11,85 mmol) hinzugetropt wurde, wurde das Reaktionsgemisch für 3 h gerührt, bis dass das Natrium vollständig reagiert hat. In einem weiteren Kolben wurde NaH (434 mg; 10,86 mmol) in THF (25 mL) suspendiert und auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bromid **93** (2,50 g; 9,88 mmol) wurde in THF (15 mL) gelöst und zu der Suspension hinzugegeben. Nachdem dieses Gemisch für 10 min gerührt wurde, wurde die inzwischen abgekühlte Reaktionslösung mit dem reagierten Natrium hinzugetropt und die Reaktion bei RT für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde mit NH_4Cl abgebrochen und es wurde dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O und gesättigter NaCl -Lsg. gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 2,91 g (9,38 mmol; 95 %) bräunliches Öl isoliert werden. Das ^1H -Spektrum zeigt eine 6:1 Mischung von Keto- zu Enolform.

R_f (SiO_2) = 0,35 (*n*-Hexan/ EtOAc 1:3).

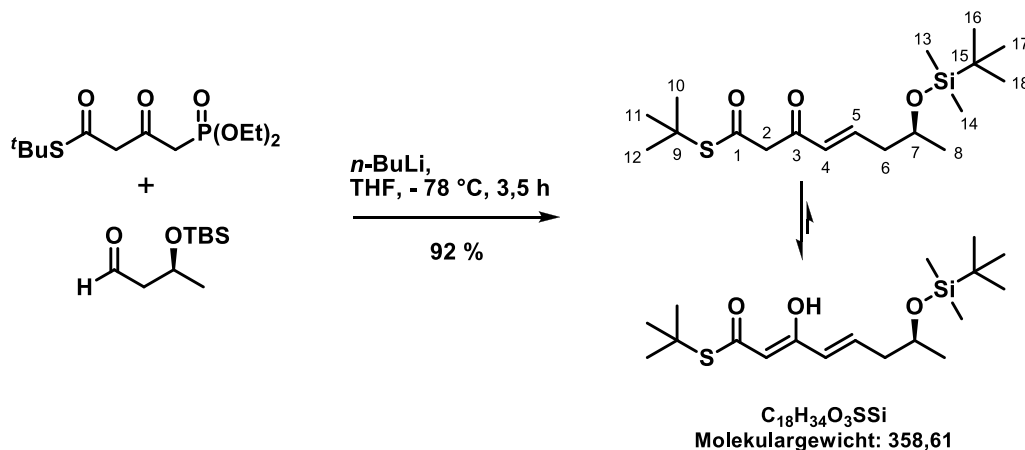
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): *Ketoform*: δ = 1.23 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.5 Hz, 6 H, H-10, H-12); 1.35 (s, 9 H, H-6 – H-8); 3.13 (d, J = 22.4 Hz, 2 H, H-4); 3.69 (s, 2 H, H-2); 4.03 (quin, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.5 Hz, 4 H, H-9, H-11). *Enolform*: δ = 1.22 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 6 H, H-10, H-12); 1.39 (s, 9 H, H-6 – H-8); 2.60 (d, J = 22.3 Hz, 2 H, H-4); 3.71 (s, 1 H, H-2); 4.04 (quin, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 4 H, H-9, H-11); 12.84 (broad s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): *Ketoform*: δ = 16.2 (C-10, C-12); 29.4 (C-6 – C-8); 42.5 (d, $^2J_{\text{C,P}}$ = 125.2 Hz, C-4); 49.0 (C-5); 58.3 (C-2); 62.6 (C-9, C-11); 192.1 (C-3); 193.9 (C-1); *Enolform*: δ = 16.2 (C-10, C-12); 29.9 Hz (C-6 – C-8); 33.4 (d, $^2J_{\text{C,P}}$ = 146.1 Hz, C-4); 48.3 (C-5); 62.6 (C-9, C-11); 102.0 (C-2); 166.0 (C-3); 196.2 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2966, 1726, 1674, 1618, 1365, 1249, 1161, 1018, 963, 866, 786, 568.

MS (HRMS): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{PS}$: 311,10766; gef. 311,10709.

5.2.31 (*S,E*)-*S*-*tert*-Butyl-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxooct-4-enthioat (155)



Eine Lösung aus Phosphonat **94** (2,87 g; 9,30 mmol) in THF (90 mL) wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wurde langsam *n*-BuLi (7,41 mL; 18,5 mmol; 2,5 M in *n*-Hexan) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wurde der Aldehyd **131** (1,34 g; 6,62 mmol) hinzugegeben. Es wurde für weitere 3 h gerührt, bevor die Reaktion mit NH_4Cl abgebrochen, dreimal mit Et_2O extrahiert und über MgSO_4 getrocknet wurde. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurden 2,18 g (6,08 mmol; 92 %) rotes Öl mit einer 4:1-Mischung aus Enol-/Ketotautomeren erhalten.

R_f (SiO_2) 0,26 (Keton); 0,41 (Enol) (*n*-Hexan/ Et_2O 98:2).

[α]_D²⁵ + 7,4 (*c* 1.0 in CHCl_3).

¹H-NMR (**300 MHz, CDCl_3**): δ = *Enol*: 0.03 (s, 3 H, H-13); 0.04 (s, 3 H, H-14); 0.88 (s, 9 H, H-16 – H-18); 1.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1\text{ Hz}$, 3 H, H-8); 1.52 (s, 9 H, H-10 – H-12); 2.24-2.35 (m, 2 H, C-6); 3.89 (sex., $^3J_{\text{H,H}} = 6.1\text{ Hz}$, 1 H, H-7); 5.35 (s, 1 H, C-2); 5.70 (dd, $J = 15.4, 1.5\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 6.68 (dt, $J = 15.4, 7.6\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 12.56 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 1.5\text{ Hz}$, 1 H, OH). *Keton*: 0.04 (s, 3 H, H-13); 0.05 (s, 3 H, H-14); 0.88 (s, 9 H, H-16 – H-18); 1.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1\text{ Hz}$, 3 H, H-8); 1.55 (s, 9 H, H-10 – H-12); 2.31-2.38 (m, 2 H, H-6); 3.92-3.98 (m, 1 H, H-7); 5.31 (s, 2 H, H-2); 5.62 (dd, $J = 12.1, 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 6.91 (dt, $J = 15.9, 7.5\text{ Hz}$, 1 H, H-5).

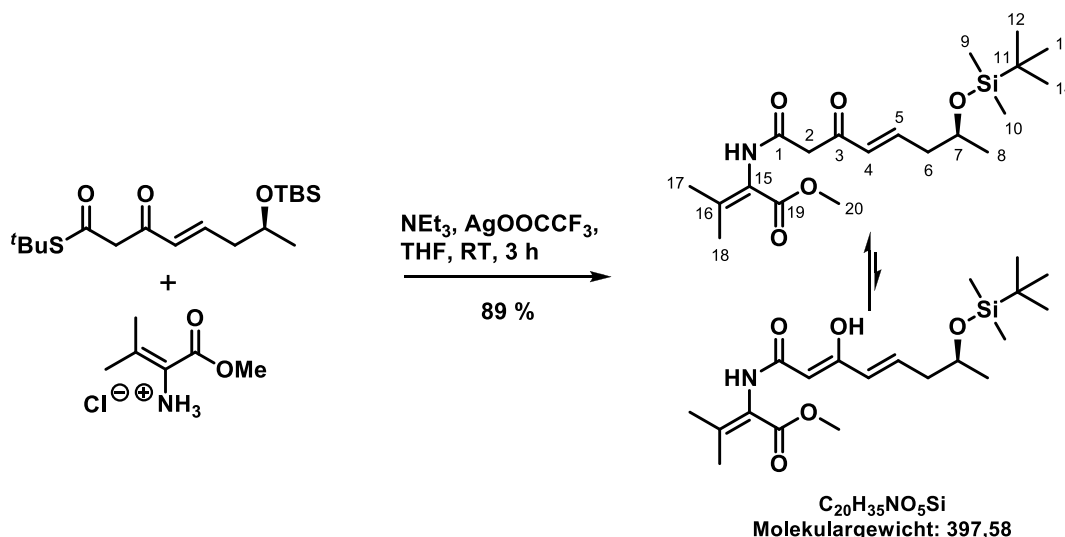
¹³C-NMR (**75 MHz, CDCl_3**): δ = *Enol*: -4.8 (C-13); -4.6 (C-14); 24.0 (C-8); 26.0 (C-16 – C-18); 29.9 (C-15); 30.3 (C-10 – C-12); 43.2 (C-6); 48.4 (C-9); 68.1 (C-7); 100.6 (C-2); 126.3 (C-4); 139.4 (C-5); 166.6 (C-1); 196.6 (C-3). *Keton*: -4.8 (C-13); -4.6 (C-14); 24.0 (C-8); 26.0 (C-16 – C-18);

29.8 (C-10 – C-12); 29.9 (C-15); 42.9 (C-6); 48.9 (C-9); 56.0 (C-2); 67.6 (C-7); 131.6 (C-4); 147.3 (C-5); 191.6 (C-3); 192.6 (C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2957, 2928, 2858, 1656, 1583, 1364, 1255, 1075, 1002, 968, 832, 773.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{NaSSi}$: 381,18901; gef.: 381,18832.

5.2.32 (*S,E*)-*N*-[7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxooct-4-enyl]-dehydrovalinmethylester (**157**)



Eine Suspension aus Hydrochlorid **152** \times HCl (2,0 g; 12,1 mmol) und 4 Å Molekularsieb-Puder in THF (130 mL) wurden auf 0 °C gekühlt und mit NEt₃ (1,74 mL; 12,6 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren wurde zuerst der Thioester **155** (1,73 g; 4,84 mmol) und anschließend unter Lichtausschluss AgCCOOF₃ (2,14 g; 9,7 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h gerührt und anschließend über Celite filtriert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt über eine Silicasäule (*n*-Hexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt, so dass 1,71 g (4,30 mmol; 89 %) weißer Feststoff in einer 2:1-Mischung von Keto-/Enolautomeren erhalten wurden.

Smp. 81 °C.

R_f (SiO₂) 0,46 (*n*-Hexan/EtOAc 3:1).

[α]_D²⁵ + 3,2 (*c* 1,0 in CHCl₃).

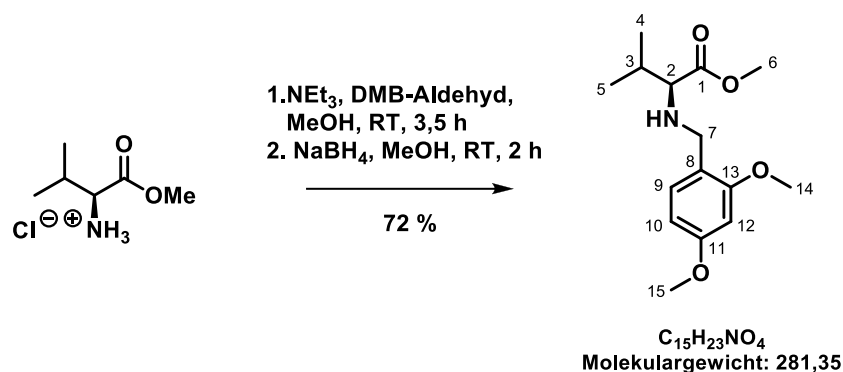
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = *Keton*: 0.04 (s, 3 H, H-9); 0.05 (s, 3 H, H-10); 0.88 (s, 9 H, H-12 – H-14); 1.17 (d, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 3 H, H-8); 1.85 (s, 3 H, H-18); 2.14 (s, 3 H, H-17); 2.36-2.40 (m, 2 H, H-6); 3.63 (s, 2 H, H-2); 3.73 (s, 3 H, H-20); 3.97 (q, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, 1 H, H-7); 6.18 (d, ³J_{H,H} = 15.9 Hz, 1 H, H-4); 7.01 (dt, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 1 H, H-5); 8.46 (s, 1 H, NH). *Enol*: 0.03 (s, 3 H, H-9); 0.05 (s, 3 H, H-10); 0.88 (s, 9 H, H-12 – H-14); 1.15 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 3 H, H-8); 1.87 (s, 3 H, H-18); 2.18 (s, 3 H, H-17); 2.23-2.31 (m, 2 H, H-6); 3.75 (s, 3 H, H-20); 3.90 (q, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 1 H, H-7); 4.94 (s, 1 H, H-2); 5.78 (d, ³J_{H,H} = 15.4 Hz, 1 H, H-4); 6.31 (s, 1 H, NH); 6.60 (dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 1 H, H-5).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = *Keton*: -4.7 (C-9); -4.3 (C-10); 18.2 (C-11); 21.3 (C-18); 22.4 (C-17); 24.0 (C-8); 25.9 (C-12 – C-14); 42.9 (C-6), 45.7 (C-2); 52.0 (C-20); 67.5 (C-7); 121.2 (C-15); 131.9 (C-4); 144.5 (C-16); 148.1 (C-5); 164.5 (C-19); 165.2 (C-1); 195.7 (C-3). *Enol*: -4.7 (C-9); -4.3 (C-10); 21.3 (C-18); 22.4 (C-17); 24.0 (C-8); 25.9 (C-12 – C-14); 39.7 (C-11); 49.4 (C-6); 52.0 (C-20); 67.5 (C-7); 91.2 (C-2); 121.2 (C-15); 126.9 (C-4); 137.0 (C-5); 144.5 (C-16); 164.5 (C-19); 165.2 (C-1); 195.7 (C-3).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3243, 2928, 2856, 1721, 1608, 1542, 1307, 1220, 1088, 831, 774.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$: 398,23573; gef.: 398,23503.

5.2.33 L-N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-valinmethylester (160)



Hydrochlorid **137** (2,0 g; 11,93 mmol) wurde in MeOH p.a. (20 mL) gelöst und bei 0 °C mit NEt₃ (1,65 mL; 11,93 mmol) versetzt. Anschließend wurde 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (2,38 g; 14,32 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT für 3,5 h gerührt. Nach kompletten Umsatz mittels Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie wurde die Reaktionslösung erneut auf 0 °C gekühlt und es wurde langsam NaBH₄ (903 mg; 23,86 mmol) hinzugegeben. Nach 2 h Rühren wurde dreimal mit Et₂O extrahiert und mit gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 2:1), so dass 2,40 g (8,53 mmol; 72 %) farbloses Öl erhalten wurden.

R_f (SiO₂) 0,58 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).

[α]_D²⁵ − 12,7 (*c* 1,0 in CHCl₃).

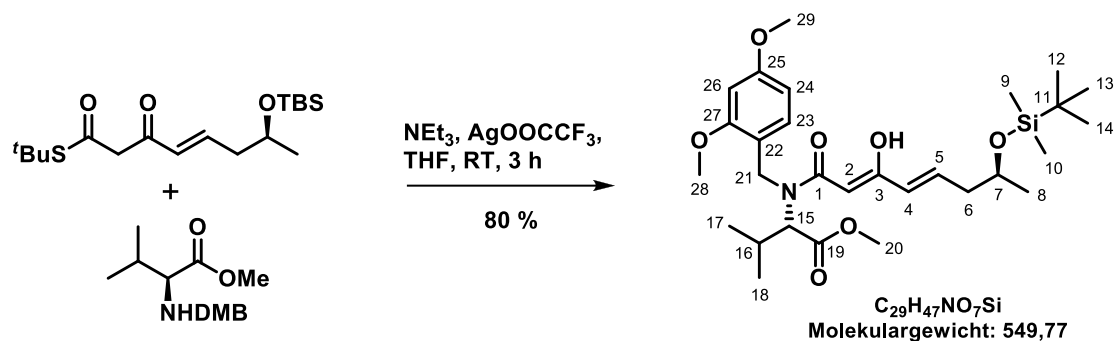
¹H-NMR (**300 MHz, CDCl₃**): δ = 0.90 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, H-4); 0.94 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, H-5); 1.90 (sex., ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 1 H, H-3); 2.99 (d, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 1 H, H-2); 3.64 (s, 3 H, H-6); 3.66 (dd, *J* = 44.6, 13.4 Hz, 2 H, H-7); 3.79 (s, 3 H, H-15); 3.80 (s, 3 H, H-14); 6.40-6.44 (m, 2 H, H-9, H-10); 7.14 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 1 H, H-12).

¹³C-NMR (**75 MHz, CDCl₃**): δ = 18.8 (C-4); 19.1 (C-5); 31.3 (-3); 47.6 (C-7); 51.3 (C-6); 55.3 (C-14, C-15); 66.8 (C-2); 98.4 (C-10); 103.6 (C-9); 120.7 (C-8); 130.3 (C-12); 158.7 (C-11); 160.0 (C-13); 175.6 (C-1).

IR (**ATR**), **ν_{max}** (**cm⁻¹**): 2955, 1732, 1613, 1589, 1506, 1463, 1288, 1207, 1154, 1128, 1036, 833, 787.

HRMS (**ESI**): *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₅H₂₄NO₄: 282,16998; gef.: 282,16929.

5.2.34 (*S,S,E*)-*N*-[7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,3-dioxooct-4-en]-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-valinmethylester (**164**)



164 wurde nach der Vorschrift von **157** (5.2.32) dargestellt. Thiester **155** (200 mg; 0,558 mmol), THF (10 mL), NEt₃ (309 µL; 2,232 mmol), Valinat **160** (235 mg; 0,837 mmol) und AgO₂CCF₃ (247 mg; 1,116 mmol). **Ausbeute:** 245 mg (0,447 mmol; 80 %) gelbliches Öl.

R_f (SiO₂) 0,56 (*n*-Hexan/EtOAc 5:1).

[α]_D²⁵ – 81,6 (*c* 1,0 in CHCl₃).

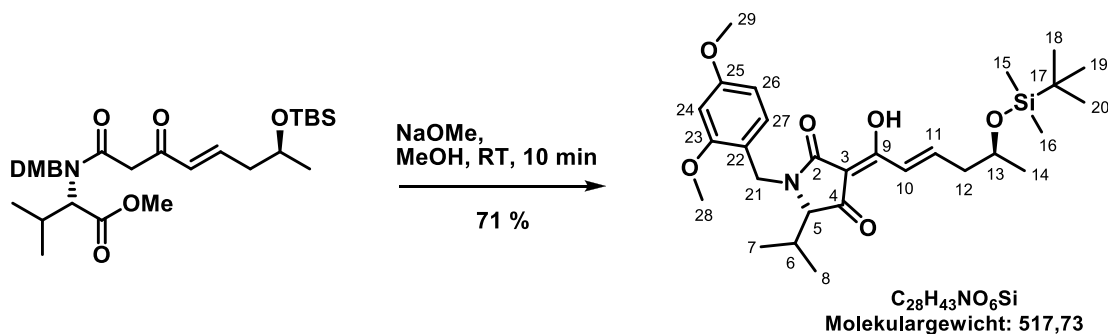
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H, H-9); 0.02 (s, 3 H, H-10); 0.84 (s, 9 H, H-12 – H-14); 0.87 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, H-17); 0.98 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, H-18); 1.11 (d, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 3 H, H-8); 2.16-2.42 (m, 4 H, H-6, H-7, H-16); 3.44 (s, 3 H, H-20); 3.78 (s, 3 H, H-29); 3.82 (s, 3 H, H-28); 4.46 (s, 2 H, H-21); 4.88 (d, ³J_{H,H} = 10.5 Hz, 1 H, H-15); 4.98 (s, 1 H, H-2); 5.69 (d, ³J_{H,H} = 15.0 Hz, 1 H, H-4); 6.36-6.44 (m, 3H, H-23, H-26); 6.55 (dt, *J* = 15.0, 8.0 Hz, 1 H, H-5); 6.93 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1 H, H-24); 14.16 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = –4.9 (C-9, C-10); 18.1 (C-11); 18.7 (C-17); 19.9 (C-18); 23.8 (C-8); 25.7 (C-12 – C-14); 27.7 (C-16); 42.9 (C-21); 46.8 (C-6); 51.6 (C-29); 55.3 (C-20); 61.0 (C-28); 67.9 (C-7); 88.9 (C-2); 98.1 (C-26); 103.6 (C-24); 116.9 (C-22); 127.2 (C-23); 127.5 (C-4); 136.2 (C-2); 157.3 (C-27); 159.9 (C-25); 169.5 (C-1); 170.9 (C-19); 173.5 (C-3).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{–1}): 2960, 2930, 1740, 1587, 1462, 1244, 1208, 1124, 1036, 834, 775, 732, 704.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₂₉H₄₇NO₇SiNa: 572,30140; gef.: 572,29990.

5.2.35 (S,Z)-3-[(S,E)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hex-2-enoyl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-isopropylpyrrolidin-2,4-dion (165)



β-Ketoamid **164** (200 mg; 0,364 mmol) wurde in MeOH (10 mL) gelöst und mit NaOMe (59 mg; 1,091 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei RT gerührt, dann mit H₂O verdünnt und mit 10 %iger HCl auf pH 3 angesäuert. Die Reaktionslösung wurde anschließend dreimal mit Et₂O extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, so dass 132 mg (0,256 mmol; 71 %) gelbes Öl erhalten wurden.

R_f (SiO₂) 0,48 (*n*-Hexan/EtOAc 5:1).

[α]_D²⁵ – 198,4 (*c* 2,0 in MeOH).

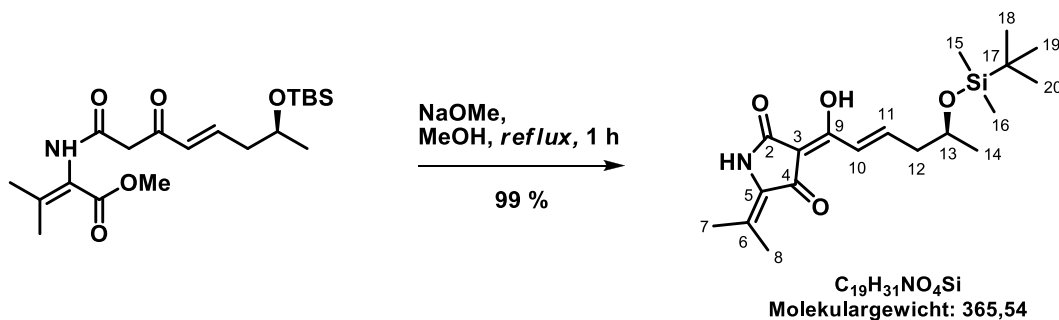
¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₆): δ = 0.05 (s, 3 H, H-15); 0.07 (s, 3 H, H-16); 0.80 (d, ³*J*_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, H-7); 0.87 (s, 9 H, H-18 – H-20); 1.07 (d, ³*J*_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, H-8); 1.19 (d, ³*J*_{H,H} = 6.3 Hz, 3 H, H-14); 2.25-2.35 (m, 1 H, H-6); 2.36-2.50 (m, 2 H, H-12); 3.77 (s, 3 H, H-29); 3.79 (s, 3 H, H-28); 3.99-4.06 (m, 1 H, H-13); 4.16 (d, ³*J*_{H,H} = 14.0 Hz, 1 H, H-5); 4.91 (s, 2 H, H-21); 5.01 (d, ³*J*_{H,H} = 14.8 Hz, 1 H, H-10); 6.45-6.55 (m, 2 H, H-24, H-26); 7.08-7.24 (m, 2 H, H-11, H-27).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOD-*d*₆): δ = –4.6 (C-15); –4.3 (C-16); 16.2 (C-7); 18.5 (C-8); 18.9 (C-17); 24.5 (C-14); 26.3 (C-18 – C-20); 29.6 (C-6); 38.9 (C-12); 44.2 (C-21); 54.4 (C-29); 54.6 (C-28); 67.7 (C-13); 68.2 (C-13); 69.1 (C-28); 99.3 (C-24); 101.8 (C-3); 105.9 (C-26); 117.0 (C-22); 124.2 (C-10); 132.2 (C-27); 148.1 (C-11); 160.0 (C-23); 162.5 (C-25); 173.4 (C-2); 174.8 (C-9); 196.3 (C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{–1}): 2959, 2932, 2499, 2069, 1646, 1614, 1588, 1551, 1509, 1456, 1257, 1209, 1123, 1086, 1035, 977, 834, 805, 775.

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{28}H_{44}NO_6Si$: 518,29324; gef.: 518,29310.

5.2.36 3-[(*S,E*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hex-2-enoyl]-5-(propan-2-yliden)-pyrrolidin-2,4-dion (**159**)



Zu einer Lösung aus β -Ketoamid **157** (100 mg; 0,252 mmol) in MeOH (10 mL) wurde NaOMe (68 mg; 1,259 mol) gegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h in der Siedehitze gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O und 10 %iger HCl abgebrochen, dreimal mit Et₂O extrahiert und mit einer gesättigten NaCl-Lsg. gewaschen. Anschließend wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und 92 mg (0,250 mmol; 99 %) gelbes Öl erhalten.

R_f (SiO₂) 0,54 (tailing) (CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

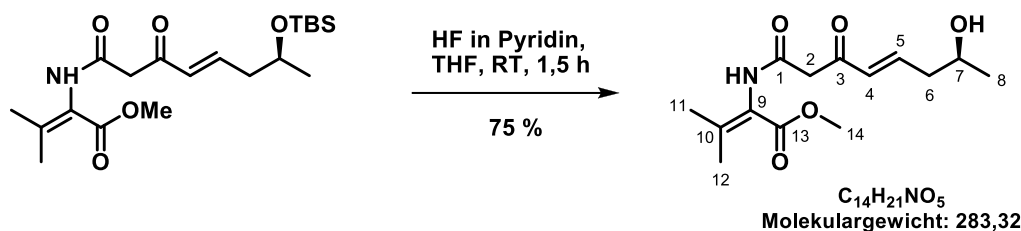
[α]_D²⁵ + 9,4 (*c* 1,0 in MeOH).

¹H-NMR (**500 MHz, MeOD-*d*₆**): δ = 0.07 (s, 3 H, H-15); 0.08 (s, 3 H, H-16); 0.89 (s, 9 H, H-18 – H-20); 1.20 (d, ³*J*_{H,H} = 6.1 Hz, 3 H, H-14); 1.89 (s, 3 H, H-7); 2.25 (s, 3 H, H-8); 2.40-2.52 (m, 2 H, H-12); 4.05 (q, ³*J*_{H,H} = 6.1 Hz, 1 H, H-13); 7.23 (broad s, 2 H, H-10, H-11).

¹³C-NMR (**75 MHz, DMSO-*d*₆**): δ = *E*-Isomer: –4.8 (C-15); –4.5 (C-16); 17.9 (C-17); 18.2 (C-8); 21.2 (C-7); 24.0 (C-14); 25.8 (C-18 – C-20); 42.8 (C-12); 67.5 (C-13); 100.8 (C-3); 122.7 (C-10); 125.0 (C-5); 129.8 (C-6); 147.0 (C-11); 164.5 (C-2), 172.3 (C-4), 175.8 (C-9). *Z*-Isomer: –3.1 (C-15); 17.9 (C-17); 18.9 (C-8); 21.2 (C-7); 24.0 (C-14); 25.8 (C-18 – C-20); 42.8 (C-12); 65.3 (C-13); 103.1 (C-3); 123.3 (C-10); 126.2 (C-5); 129.8 (C-6); 147.6 (C-11); 165.7 (C-2); 171.9 (C-4); 182.1 (C-9).

IR (**ATR**), ν_{max} (cm^{–1}): 3195, 2955, 2930, 2858, 1694, 1646, 1583, 1374, 1252, 1128, 1088, 991, 833, 806, 773, 662.

HRMS (**ESI**): *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₃₂NO₄Si: 366,20951; gef.: 366,20935.

5.2.37 (S,E)-N-[7-Hydroxy-3-oxooct-4-enoyl]-dehydrovalinmethylester (170)

β -Ketoamid **157** (100 mg; 0,252 mmol) wurde in THF (1,5 mL) gelöst und es wurde HF (250 μL ; 70 % in Pyridin) hinzugegeben. Die Reaktionslösung rührte 1,5 h, bevor die Reaktion mit H_2O und gesättigter K_2CO_3 -Lsg. abgebrochen wurde. Es wurde dreimal mit Et_2O extrahiert, zweimal mit 1 M Zitronensäure gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, konnten 53 mg (0,187 mmol; 75 %) farbloses Öl erhalten werden.

R_f (SiO_2) 0,28 (*n*-Hexan/ EtOAc 1:5).

$[\alpha]_D^{25}$ + 3,4 (*c* 1,0 in MeOH).

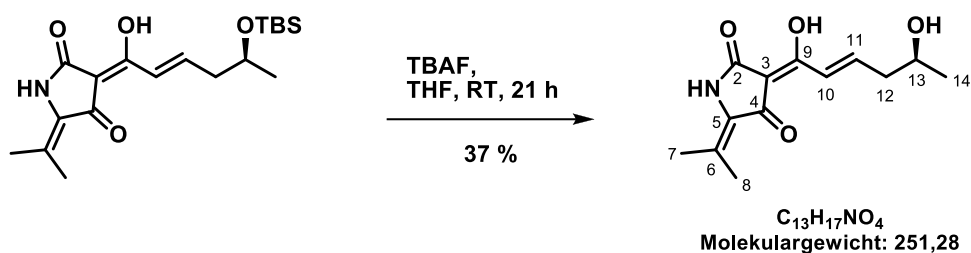
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.4 Hz, 3 H, H-8); 1.83 (s, 3 H, H-12); 2.12 (s, 3 H, H-11); 2.88-2.45 (m, 2 H, H-6); 3.64 (s, 2 H, H-2); 3.71 (s, 3 H, H-14); 3.98 (sex., $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.4 Hz, 1 H, H-7); 6.22 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 16.0 Hz, 1 H, H-4); 7.03 (dt, J = 16.0, 7.0, 1 H, H-5); 8.34 (*broad s*, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.0 (C-11); 22.1 (C-8); 23.3 (C-12); 42.1 (C-6); 46.0 (C-2); 51.7 (C-14); 66.4 (C-7); 120.9 (C-9); 131.8 (C-4); 144.6 (C-10); 147.4 (C-5); 164.5 (C-13); 167.9 (C-1); 195.3 (C-3).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3299, 2935, 1719, 1662, 1523, 1226, 1091, 1021, 781.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_5$: 284,14925; gef.: 284,14884.

5.2.38 3-[(*S,E*)-5-Hydroxyhex-2-enoyl]-5-(propan-2-yliden)-pyrrolidin-2,4-dion (158)



Tetransäure **159** (80 mg; 0,219 mmol) wurde in THF (2,5 mL) gelöst und TBAF (2,2 mL; 2,190 mmol; 1 M in THF) hinzugegeben. Nach 21 h Reaktionszeit wurde die Reaktion mit H_2O und 10 %iger HCl abgebrochen. Anschließend wurde dreimal mit Et_2O extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Nachdem über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, wurde das Rohprodukt über eine *RP*-Silicasäule ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1 % HCOOH 1:1) aufgereinigt und es wurden 20 mg (0,080 mmol; 37 %) orangefarbenes Öl erhalten.

R_f (SiO_2) 0,25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

[α]_D²⁵ + 6,4 (*c* 1,0 in MeOH).

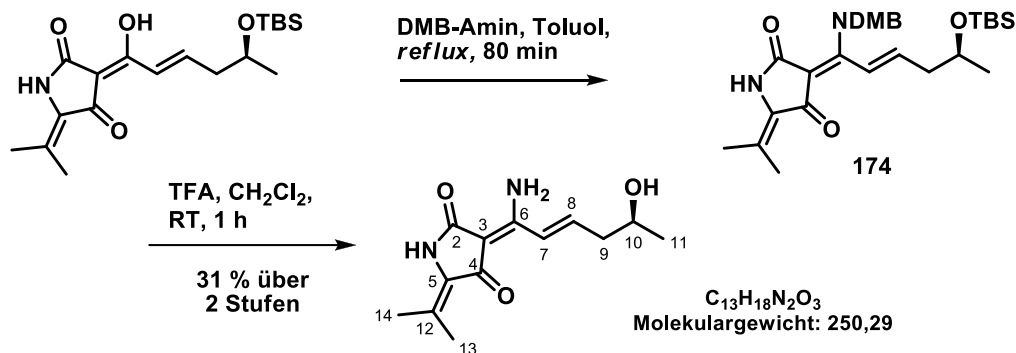
¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d_6): δ = 1.21 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.1 Hz, 3 H, H-14); 1.86 (s, 3 H, H-8); 2.22 (s, 3 H, H-7); 2.44-2.51 (m, 2 H, H-12); 3.94 (sex., $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.1 Hz, 1 H, H-13); 7.18-7.27 (m, 2 H, H-12, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOD-d_6): δ = 19.0 (C-14); 21.2 (C-7); 23.3 (C-8); 43.7 (C-12); 67.6 (C-13); 103.4 (C-3); 124.4 (C-10); 130.3 (C-5); 147.7 (C-11); 153.9 (C-6); 165.4 (C-2); 173.0 (C-4); 189.8 (C-9).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3208, 2969, 2930, 1678, 1641, 1582, 1398, 1370, 1255, 1224, 1120, 1026, 984, 958, 838, 817, 627, 584.

HRMS (ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 250,10738; gef.: 250,10787.

5.2.39 Cladosin C (2)



Die Tetramsäure **159** (90 mg; 0,246 mmol) wurde in Toluol (4 mL) gelöst. Nach Zugabe von 3 Å Molsieb und 2,4-Dimethoxybenzylamin (**173**) wurde das Reaktionsgemisch für 80 min in der Siedehitze gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung filtriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Nachdem das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, konnte die 3-Enamin-tetramsäure **174** (50 mg; 0,097 mmol; 40 %) erhalten werden. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.

174 (40 mg; 0,078 mmol) wurde zu einer Lösung von TFA (0,2 mL) in CH₂Cl₂ (1,8 mL) gegeben und bei RT für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend als Azeotrop mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde über eine *RP*-Silicasäule (MeOH/H₂O 40:60) aufgereinigt, so dass 15 mg (0,060 mmol; 77 %) des Naturstoffs Cladosin C (**2**) als leicht gelbliches Öl einer 2:1-Mischung von 3*E*- und 3*Z*-Isomer isoliert werden konnten.

R_f (SiO₂) 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

[α]_D²⁵ + 7,9 (*c* 0,1 in MeOH); Lit ^[30]: + 10,5 (*c* 0,1 in MeOH).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = *E*-Isomer: 1.10 (d, ³*J*_{H,H} = 6.2 Hz, 3 H, H-11); 1.74 (s, 3 H, H-13); 2.15 (s, 3 H, H-14); 2.29-2.34 (m, 2 H, H-9); 3.72-3.79 (m, 1 H, H-10); 4.71 (d, ³*J*_{H,H} = 5.0 Hz, 1 H, OH); 6.87-6.98 (m, 1 H, H-8); 7.42 (d, ³*J*_{H,H} = 16.2 Hz, 1 H, H-7); 8.70 (*broad* s, 1 H, NH₂); 9.21 (s, 1 H, NH); 9.88 (*broad* s, 1 H NH₂). *Z*-Isomer: 1.10 (d, ³*J*_{H,H} = 6.2 Hz, 3H, H-11); 1.73 (s, 3 H, H-13); 2.12 (s, 3 H, H-14); 2.29-2.34 (m, 2 H, H-9); 3.72-3.79 (m, 1 H, H-10); 4.71 (d, ³*J*_{H,H} = 5.0 Hz, 1 H, OH); 6.87-6.98 (m, 1 H, H-8); 7.42 (d, ³*J*_{H,H} = 16.2 Hz, 1 H, H-7); 8.60 (*broad* s, 1-H, NH₂); 9.25 (s, 1 H, NH₂); 9.39 (*broad* s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, DMSO- d_6): δ = <i>E</i> -Isomer: 18.3 (C-14); 21.3 (C-13); 23.8 (C-11); 43.3 (C-9); 66.0 (C-10); 96.8 (C-3); 118.3 (C-12); 123.2 (C-7); 130.2 (C-5); 142.1 (C-8); 161.2 (C-6); 168.3 (C-2); 187.2 (C-4). <i>Z</i> -Isomer: 18.4 (C-14); 21.2 (C-13); 23.8 (C-11); 43.4 (C-9); 66.0 (C-10); 96.5 (C-3); 118.6 (C-12); 123.5 (C-7); 130.8 (C-5); 142.1 (C-8); 161.4 (C-6); 171.6 (C-2); 183.7 (C-4).
IR	(ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3204, 2973, 1659, 1615, 1512, 1457, 1381, 1289, 1203, 1137, 1034, 837, 801, 722, 618, 585, 557.
HRMS	(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_2$: 251,13902; gef.: 251,13831.

Tabelle 5. Vergleich der ^1H -Verschiebungen von natürlichem und synthetischem Cladosin C.

	^1H (<i>E</i> -Isomer)		^1H (<i>Z</i> -Isomer)	
	Isolation ^[30]	Synthetisch ^[56]	Isolation ^[30]	Synthetisch ^[56]
NH-1	9.22 (s)	9.21 (s)	9.40 (s)	9.39 (<i>broad</i> s)
7	7.43 (d, 16.5)	7.42 (d, 16.2)	7.46 (d, 16.5)	7.42 (16.2)
8	6.92 (m)	6.87-6.98 (m)	6.92 (m)	6.87-6.98 (m)
9	2.34 (m)	2.29-2.34 (m)	2.34 (m)	2.29-2.34 (m)
10	3.77 (m)	3.72-3.79 (m)	3.77 (m)	3.72-3.79 (m)
11	1.11 (d, 6.4)	1.10 (d, 6.2)	1.11 (d, 6.4)	1.10 (d, 6.2)
13	1.75 (s)	1.74 (s)	1.74 (s)	1.73 (s)
14	2.16 (s)	2.15 (s)	2.13 (s)	2.12 (s)
10-OH	4.71 (d, 5.0)	4.71 (d, 5.0)	4.71 (d, 5.0)	4.71 (d, 5.0)
6-NH₂	9.89 (<i>broad</i> s);	9.88 (<i>broad</i> s);	9.26 (<i>broad</i> s);	9.25 (s);
	8.68 (<i>broad</i> s)	8.70 (<i>broad</i> s)	8.58 (<i>broad</i> s)	8.60 (<i>broad</i> s)

Tabelle 6. Vergleich der ^{13}C -Verschiebungen von natürlichem und synthetischem Cladosin C.

	^{13}C (<i>E</i> -Isomer)		^{13}C (<i>Z</i> -Isomer)	
	Isolation ^[30]	Synthetisch ^[56]	Isolation ^[30]	Synthetisch ^[56]
2	163.8	168.3	169.7	171.6
3	96.9	96.8	95.6	96.5
4	187.3	187.2	183.8	183..7
5	130.3	130.2	130.9	130.8
6	161.2	161.2	161.5	161.4
7	123.6	123.2	123.3	123.5
8	142.1	142.1	142.1	142.1
9	43.4	43.3	43.4	43.4
10	66.1	66.0	66.1	66.0
11	23.8	23.8	23.8	23.8
12	118.5	118.3	118.7	118.6
13	21.3	21.3	21.4	21.2
14	18.5	18.3	18.4	18.4

6 Literatur

- [1] GEO Themenlexikon, *Naturwissenschaften und Technik*, **2007**, 1. Auflage, Bibliographisches Institut, Mannheim, Band 7, 790.
- [2] I. Putzier und S. Frings, *Biologie in unserer Zeit* **2002**, Nr. 3, 148.
- [3] GEO Themenlexikon, *Naturwissenschaften und Technik*, **2007**, 1. Auflage, Bibliographisches Institut, Mannheim, Band 7, 736, 740 f.
- [4] A. Edström, *Venomous and Poisonous Animals*, **1992**, Krieger Publishing Company.
- [5] S. Spawls und B. Branch, *The Dangerous Snakes of Africa*, **1995**, Southern Book Publishers, Johannesburg, 192 ff.
- [6] B. Witkop, *Chemie in unserer Zeit* **1971**, 4, 99.
- [7] K. Strey, *Die Welt der Gifte*, **2011**, Lehmanns Media Verlag, Berlin, 138 f., 363, 369 f.
- [8] J. Heilmann, *Chemie in unserer Zeit* **2007**, 41, 376.
- [9] K. L. LaPlante und M. J. Rybak, *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, 11, 2321.
- [10] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel und K. Starke, *Pharmakologie und Toxikologie*, **1992**, 6. Auflage, B. I. Wissenschaftsverlag, Mannheim, 1 ff., 734 ff.
- [11] R. Schobert und A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4203.
- [12] G. Athanasellis, O. Igglessi-Markopoulou und J. Markopoulos, *Bioorg. Chem. Appl.* **2010**, Artikel ID 315056.
- [13] B. Birgersson, O. Sterner und E. Zimerson, *Chemie und Gesundheit* **1988**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, 180.
- [14] N. Cramer, S. Laschert, A. Baro, H. Schwalbe und C. Richter, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 831.
- [15] C. K. Skylaris, O. Igglessi-Markopoulou, A. Detsib und J. Markopoulos, *Chemical Physics* **2003**, 293, 355.
- [16] D. Linder, *Masterarbeit* **2014**, Universität Bayreuth.
- [17] A. L. Zografos und D. Georgiadis, *Synthesis* **2006**, 19, 3157.
- [18] T. K. Trullinger, J. Qi und W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6915.
- [19] P. R. Graupner, A. Carr, E. Clancy, J. Gilbert, K. L. Bailey, J.-A. Derby und B. C. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1558.
- [20] R. Haase und R. Schobert, *Org. Lett.* **2016**, 18, 6352.

- [21] A. S. Ratnayake, R. A. Davis, M. K. Harper, C. A. Veltri, C. D. Andjelic, L. R. Barrows und C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 104.
- [22] M. Petermichl, S. Loscher und R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10125.
- [23] P. W. Clutterbuck, W. N. Haworth, H. Raistrick, G. Smith und M. Stacey, *Biochem. J.* **1934**, 28, 94.
- [24] P. W. Clutterbuck, H. Raistrick und F. Reuter, *Biochem. J.* **1935**, 29, 300.
- [25] R. Bentley, D.S. Bhate und J. G. Keil, *J. Biolog. Chem.* **1962**, 237, 859.
- [26] P. M. Boll, E. Sorensen und E. Balieu, *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 3251.
- [27] L. J. Haynes, J. R. Plimmer und A. H. Stanners, *Tetronic Acids and related Compounds. Part II*, **1956**, 4661.
- [28] S. V. Ley, M. L. Trudell und D. J. Wadsworth, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8285.
- [29] W. D. Kumler, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 859.
- [30] G. Wu, X. Sun, G. Yu, W. Wang, T. Zhu, Q. Gu und D. Li, *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 270.
- [31] G.-H. Yu, G.-W. Wu, T.-J. Zhu, Q.-Q. Gu und D.-H. Li, *Journal of Asian Natural Products Research* **2015**, 17, 120.
- [32] Y. C. Jeong, M. Anwar und M. G. Moloney, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1901.
- [33] Y.-C. Jeong, M. Anwar, Z. Bikadi, E. Hazai und M. G. Moloney, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1008.
- [34] S. W. B. Tan, C. L. L. Chai und M. G. Moloney, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1711.
- [35] W. R. C. Beyer, K. Woithe, B. Lüke, M. Schindler, H. Antonicek und J. Scherkenbeck, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3062.
- [36] H.-G. Henning und A. Gelbin, *Advances in heterocyclic chemistry* **1993**, 57, 160 ff.
- [37] L. J. Haynes und J. R. Plimmer, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1960**, 14, 292.
- [38] M. Petermichl und R. Schobert, *Synlett* **2017**, 28, 654.
- [39] R. Schobert, S. Müller und H.-J. Bestmann, *Synlett* **1995**, 425.
- [40] R. Schobert, R. Stehle und H. Walter, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9401.
- [41] P. Jouin, B. Castro und D. Nisato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1177.
- [42] R. Schobert, S. Siegfried, M. Nieuwenhuyzen, W. Milius und F. Hampel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 11, 1723.

- [43] A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse und R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599.
- [44] K. Nomura, K. Hori, M. Arai und E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 5188.
- [45] K. Takeda, H. Kubo, T. Koizumi und E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3175.
- [46] S. V. Ley, S. C. Smith und P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145.
- [47] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley und F. Rodríguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274.
- [48] D. Linder und R. Schobert, *Synthesis* **2016**, *48*, 4564.
- [49] M. Gynther, J. Ropponen, K. Laine, J. Leppanen, P. Haapakoski, L. Peura, T. Jarvinen und J. Rautio, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3348.
- [50] T. Kawase, I. Saito und T. Oida, *J. Oleo Sci.* **2011**, *60*, 61.
- [51] J. E. Bishop, J. F. O'Connell und H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5079.
- [52] B. Buschhaus, W. Bauer und A. Hirsch, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3899.
- [53] P. K. Tapaswi, M.-C. Choi, Y. S. Jung, H. J. Cho, D. J. Seo und C.-S. Ha, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2014**, *52*, 2316.
- [54] A. Geny, N. Agenet, L. Iannazzo, M. Malacria, C. Aubert und V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810.
- [55] J. Blake, J. R. Tretter, G. J. Juhasz, W. Bonthorne und H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1966**, 4061.
- [56] D. Linder und R. Schobert, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7672.
- [57] A. J. Carnell, R. Head, D. Bassett und M. Schneider, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 821.
- [58] R. A. Fernandes und S. V. Mulay, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7029.
- [59] S.-P. Lu und A. H. Lewin, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15097.
- [60] G. Sudhakar, S. Bayya, K. J. Reddy, B. Sridhar, K. Sharma und S. R. Bathula, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1253.
- [61] C. J. Easton und N. G. Findlay, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1985**, *22*, 667.
- [62] N. J. Bowman, M. P. Hay und S. G. Love, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 259.
- [63] M. Pallavicini, C. Bolchi, L. Fumagalli, O. Piccolo und E. Valoti, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5540.
- [64] H. Poisel, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 942.
- [65] H. Poisel, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 948.

- [66] M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati und A. Tsadjout, *Synlett* **2000**, 6, 813.
- [67] L. D. Luca, G. Giacomelli und G. Nieddu, *Synlett* **2005**, 2, 223.
- [68] U. Schmidt und E. Öhler, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 344.
- [69] O. V. Larionov, S. I. Kozhushkov und A. de Meijere, *Synthesis* **2003**, 12, 1916.
- [70] O. V. Larionov und A. de Meijere, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1071.
- [71] S. V. Ley und P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 345.
- [72] A. Raghuraman, D. Xin, L. M. Perez und K. Burgees, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4823.
- [73] T. Yoshimura, M. Takuwa, K. Tomohara, M. Uyama, K. Hayashi, P. Yang, R. Hyakutake, T. Sasamori, N. Tokitoh und T. Kawabata, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15330.
- [74] K. Nakamura, T. Kitayama, Y. Inoue und A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 91.
- [75] K. B. Hansen, T. Rosner, M. Kubryk, P. G. Dormer und J. D. Armstrong, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4935.
- [76] A. Bariotaki, D. Kalaitzakis und I. Smonou, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1792.
- [77] D. A. Evans, K. T. Chapman und E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- [78] K. Narasaka und F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233.
- [79] L. Shao, T. Seki, H. Kawano und M. Saburi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7699.
- [80] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar und A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
- [81] I. Shin, M. Lee, J. Lee, M. Jung, W. Lee und J. Yoon, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7667.
- [82] S.-F. Zhu, C. Chen, Y. Cai und Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 934.
- [83] A. Svendsen und P. M. Boll, *Tetrahedron* **1973**, 29, 4251.
- [84] H. Urata, D. Goto und T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 26, 3091.
- [85] J. S. Yadav, S. Nanda, P. T. Reddy und A. B. Rao, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3900.
- [86] T. R. Hoye, C. S. Jefferey und F. Shao, *Nature Protocols* **2007**, 2, 2453.
- [87] S. Wattanasereekul und M. E. Maier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 855.
- [88] J. Zheng, B. Yin, W. Huang, X. Li, H. Yao, Z. Liu, J. Zhang und S. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5094.

7 Veröffentlichungen

- David Linder und Rainer Schobert „A Short Synthesis of the Mould Metabolite (*R*)-(+)-Carolinic Acid from (*S*)-Lactic Acid“ *Synthesis* **2016**, 48, 4564-4568.*
- David Linder und Rainer Schobert „Synthesis of the fungus metabolite cladosin C“ *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 7672-7677.**

* Mit Erlaubnis des Verlags „Georg Thieme Verlag KG“ ist das eingereichte und akzeptierte Manuskript abgebildet.

** Reproduced from *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 7672-7677 with permission from the Royal Society of Chemistry.

Mit Erlaubnis von der „Royal Society of Chemistry“ abgebildet.

7.1 A Short Synthesis of the Mould Metabolite (*R*)-(+)-Carolinic Acid from (*S*)-Lactic Acid

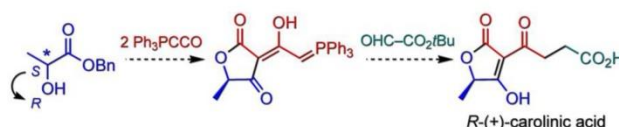
Synthesis

Paper

A Short Synthesis of The Mould Metabolite (*R*)-(+)-Carolinic Acid from (*S*)-Lactic Acid

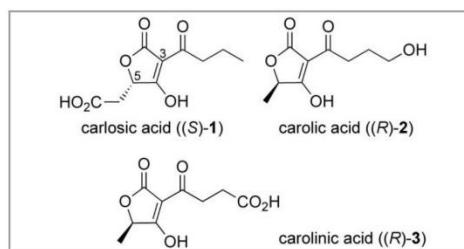
David Linder^a
Rainer Schobert^a^aOrganisch-chemisches Laboratorium der Universität
Bayreuth, Gebäude NW I, 95440 Bayreuth (Germany)

Rainer.Schobert@uni-bayreuth.de

Received:
Accepted:
Published online:
DOI:

Abstract (*R*)-(+)-Carolinic acid was prepared in seven steps and 59% yield from cheap benzyl *L*-lactate the configuration of which was inverted by a Mitsunobu reaction with trifluoroacetate. The resulting benzyl *D*-lactate was cyclised by a domino addition-Wittig alkenation reaction with Ph_3PCCO . The product tetronic acid was acylated with a second equivalent of this ylide to give a 3-acylylidenetetronic acid which was olefinated right away with *tert*-butyl glyoxylate. The product alkene was hydrogenated and deprotected to afford pure crystalline (*R*)-(+)-carolinic acid, which proved inactive against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* mutant D21f2.

Keywords Tetronic acids, carolinic acid, Wittig reaction, natural products, *Penicillium charlesii*, stereo inversion.

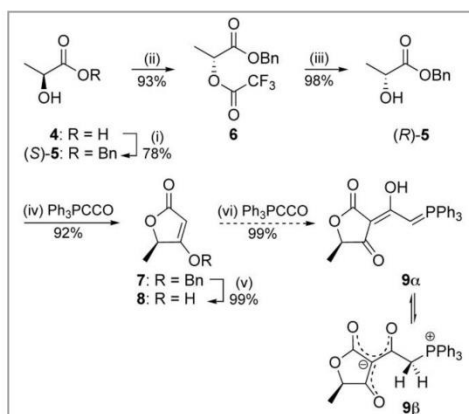
Figure 1 Tetronic acids produced by *Penicillium charlesii* G. Smith.

Over 100 naturally occurring tetronic acids are known to date, a good deal of them featuring a 3-acyl residue and exhibiting biological activities associated with their metal affinity and stereoelectronic resemblance to inorganic phosphate.^{1–5} Although tetronic acids are known^{6–8} since the 1880's they were identified as part of natural products not until 1934 when Clutterbuck et al. isolated five closely related 5-substituted derivatives from the mould *Penicillium charlesii* G. Smith grown on glucose.⁹ Among them were carlosic acid **1**¹⁰ which is also an intermediate in the biosynthesis of penicillic acid, as well as carolic acid **2**^{11,12} and carolinic acid **3** (Fig. 1). The absolute configuration of **2** and **3** was elucidated by Boll et al. in 1968.¹³ Racemic carolinic acid **3** was synthesised by Haynes et al.¹⁴, Svendsen and Boll,¹⁵ and Ley et al.¹⁶ The first two syntheses cyclised a γ -halo- β -ketoester with the required succinyl residue already attached to the α -carbon atom while the Ley group obtained **3** by Pd-catalysed succinylation of methyl 3-stannyltetronate.

Herein we report an expeditious synthesis of the natural (*R*)-(+)-enantiomer of carolinic acid starting from cheap *L*-lactic acid which utilises the cumulated ylide $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ^{17,18} for both the closure of the five-membered ring and the 3-acylation reaction.

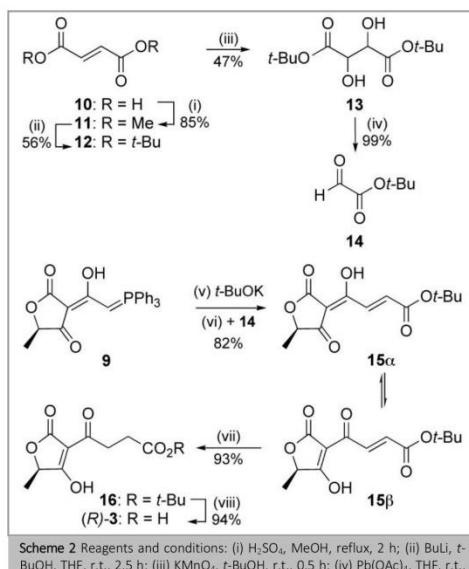
Since *L*-lactic acid **4** is much cheaper than its *D*-enantiomer, required for the synthesis of the natural (*R*)-carolinic acid **3**, we inverted the configuration of its benzyl ester (*S*)-**5** in two steps and 91% yield (Scheme 1). Mitsunobu esterification with trifluoroacetic acid afforded diester **6** which was selectively hydrolysed with lithium carbonate in aqueous methanol to leave benzyl lactate (*R*)-**5**. This was cyclised with ketenylidetriphenylphosphorane, Ph_3PCCO , under pH-neutral, non-racemizing conditions to furnish the tetronate **7** in 92% yield. This domino reaction proceeds via an addition of the OH-group of (*R*)-**5** across the C=C bond of the starting ylide to give a new stabilised ester ylide which undergoes an intramolecular olefination of its ester carbonyl group.¹⁸ Tetronic acid **8** was then liberated by catalytic hydrogenolysis of tetronate **7**. The 3-acylation of tetronic acids can be achieved in various ways, e.g., by reaction with the respective acyl chlorides and BF_3 -diethyl etherate according to Jones,¹⁹ or with carboxylic acids and various condensation agents according to Yoshii,²⁰ Yoda,²¹ or Moloney,²² or with the ylide Ph_3PCCO .²³ In the latter case, stabilised phosphorus ylides such as **9** result in quantitative yield. They can be deprotonated by potassium *tert*-butoxide in

THF to give an anionic species that undergoes Wittig alkenation reactions with aldehydes.²⁴



Scheme 1 Inversion of benzyl L-lactate **5** and synthesis of 3-[(triphenylphosphoranylidene)acetyl]tetronic acid **9**. Reagents and conditions: (i) (a) KOH, DMF, 100 °C, 1 h; (b) BnBr, DMF, 100 °C, 17 h; (ii) DIAD, TFA, PPh₃, THF, r.t., 7 h; (iii) Li₂CO₃, MeOH/H₂O (8:1), r.t., 20 min; (iv) Ph₃PCCO, benzoic acid, THF, reflux, 48 h; (v) 5% Pd/C, H₂ (1 bar), MeOH, r.t., 1.5 h; (vi) Ph₃PCCO, THF, reflux, 14 h.

To obtain carolinic acid in this way, ylide **9** was prepared in situ, deprotonated, and immediately reacted with *tert*-butyl glyoxylate **14** which was accessible in four steps and 22% yield by an optimised literature procedure starting from fumaric acid **10** (Scheme 2).



Scheme 2 Reagents and conditions: (i) H₂SO₄, MeOH, reflux, 2 h; (ii) BuLi, *t*-BuOH, THF, r.t., 2.5 h; (iii) KMnO₄, *t*-BuOH, r.t., 0.5 h; (iv) Pb(OAc)₄, THF, r.t.,

0.5 h; (v) *t*-BuOK, THF, reflux, 20 min; (vi) **14**, THF, reflux, 2 h; (vii) 5% Pd/C, H₂ (1 bar), EtOAc, r.t., 0.5 h; (viii) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 6 h.

Fumaric acid **10** was converted to its methyl ester **11** which was transesterified with *n*-butyllithium and *tert*-butyl alcohol to afford the di-*tert*-butyl ester **12**.^{25,26} This was oxidized with KMnO₄ and the resulting tartrate **13** was treated with lead tetraacetate to furnish the Criegee cleavage product **14**.²⁷ Its Wittig olefination with the anion generated in situ by treating ylide **9**, freshly prepared from tetronic acid **8** and Ph₃PCCO, with potassium *tert*-butoxide afforded 3-enoyltetronic acid **15** in 82% yield and as a mixture of isomers/tautomers two of which were observable in the NMR spectra. Hydrogenation of the alkene **15** and subsequent cleavage of the product ester **16** left optically pure carolinic acid (*R*)-(+)-**3** in 59% overall yield with respect to starting benzyl L-lactate. Its specific optical rotation was [α]_D²⁵ +23 (c 0.33, H₂O) and [α]_D²⁵ +53 [lit.⁹ +60 (c 0.33, H₂O)]. The stereochemical purity of the synthesised product was additionally confirmed by chiral HPLC. In preliminary tests, the synthetic (*R*)-(+)-carolinic acid proved inactive against Gram-positive *Staphylococcus aureus* (DSM346) and the drug-sensitive, Gram-negative *Escherichia coli* mutant D21f2 at concentrations as high as 20 μg/mL.

Melting points (uncorrected): Electrothermal 9100 apparatus. Optical rotations: Perkin-Elmer polarimeter 241 (λ = 589 nm, 546 nm). IR: Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrophotometer with ATR sampling unit. NMR spectra: Bruker Avance 300 spectrometer, chemical shifts in ppm (δ) downfield from TMS_{sol}. Mass spectra: Varian MAT 8500 (EI, 70 eV). High-resolution mass spectra: Thermo Fisher Scientific Q Exactive in ESI⁺ ESI⁺ mode. Chiral HPLC column: Macherey-Nagel Nucleodex beta-OH. For flash chromatography Merck silica gel 40-60 (230-400 mesh) was used.

(S)-Benzyl 2-hydroxypropionate ((S)-5)

A solution of L-(+)-lactic acid **4** (5.0 g, 55.5 mmol) in DMF (200 mL) was heated to 100 °C, treated with KOH (3.74 g, 66.6 mmol), and stirred for 1 h. Benzyl bromide (7.6 mL, 63.8 mmol) was added and the mixture was stirred at 100 °C for another 16 h. After cooling to r.t. the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in CH₂Cl₂ (200 mL), washed with H₂O (200 mL), and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (200 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the crude product was purified by column chromatography (silica gel 60; hexanes/EtOAc, 4:1) to yield (S)-**5** (6.94 g, 78%) as a colourless oil; *R*_f 0.59 (hexanes/EtOAc, 2:1); [α]_D²⁵ −14.4 (c 4.0, MeOH) [lit.²⁸ −15.9 (c 4.0, MeOH)].

IR (ATR): 3424, 1731, 1198, 1122, 1043, 735, 696 cm^{−1}.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 3.45 (s, 1 H, OH), 4.19–4.30 (m, 1 H, CH), 5.10 (s, 2 H, OCH₂), 7.21–7.29 (m, 5 H, ar-CH).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.0 (C3), 66.6 (C2), 66.7 (OCH₂), 127.9, 128.1, 128.3 (ar-CH), 135.1 (ar-C9), 175.1 (C1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 180 (3) [M⁺], 108 (4), 91 (100), 89 (3), 77 (6), 65 (12), 51 (2), 46 (3).

(R)-Benzyl 2-trifluoroacetopropionate (**6**)

A solution of (S)-**5** (6.50 g, 36.07 mmol) in THF (150 mL) was treated with PPh₃ (11.35 g, 43.28 mmol), TFA (3.3 mL, 43.28 mmol), and DIAD (8.5 mL, 43.28 mmol), and stirred at r.t. for 7 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (silica gel 60; hexanes/EtOAc, 8:1) to yield **6** (9.18 g, 93%) as a colourless oil; *R*_f 0.53 (hexanes/EtOAc, 6:1); [α]_D²⁵ +38 (c 1.0, MeOH).

IR (ATR): 1790, 1749, 1672, 1547, 1199, 1151, 1125, 1090, 734, 696 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 5.23 (s, 2 H, OCH_2), 5.32 (q, J = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.32–7.44 (m, 5 H, ar-CH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (C3), 67.7 (OCH_2), 71.7 (C2), 114.2 (q, J = 283.8 Hz, CF_3), 128.4, 128.5 (ar-CH), 134.7 (ar-Cq), 156.8 (q, J = 42.5 Hz, CCF_3), 168.2 (C1).

HRMS: m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$: 276.0609; found: 276.0607.

(R)-Benzyl 2-hydroxypropionate ((R)-5)

A solution of Li_2CO_3 (23 mg, 0.31 mmol) in H_2O (5 mL) was added to a solution of **6** (1.09 g, 3.93 mmol) in MeOH (40 mL). After stirring for 20 min at r.t. the mixture was washed with brine, extracted with EtOAc (3×50 mL) and dried over MgSO_4 . The organic phase was concentrated to yield (R)-**5** (641 mg, 98%) as a colourless oil; R_f 0.36 (hexanes/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{25} + 13.3$ (c 0.72, MeOH) [lit.²⁹ +13.2 (c 0.72, MeOH)].

IR (ATR): 3440, 1732, 1199, 1122, 1043, 735, 696 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH_3), 3.51 (s, 1 H, OH), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 1 H, CH), 5.21 (s, 2 H, OCH_2), 7.33–7.40 (m, 5 H, ar-CH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 20.3 (C3), 66.9 (C2), 67.2 (OCH_2), 128.2, 128.5, 128.6 (ar-CH), 135.3 (ar-Cq), 175.5 (C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (2) [M^+], 108 (3), 91 (100), 89 (4), 77 (6), 65 (15), 51 (2), 46 (3).

(R)-4-Benzyloxy 5-methylfuran-2(5H)-one (7)

A mixture of (R)-**5** (2.17 g, 12.05 mmol), dry THF (60 mL), Ph_3PCCO (4.74 g, 15.67 mmol), and a catalytic amount of benzoic acid was heated under reflux for 48 h. The volatiles were removed in vacuo and the remainder was purified by column chromatography (silica gel 60; hexanes/EtOAc, 3:1) to yield **7** (2.04 g, 92%) as a white solid; mp 74 $^\circ\text{C}$ [lit.³⁰ 84 $^\circ\text{C}$ for *enantiomer*]; R_f 0.65 (hexanes/EtOAc, 2:1); $[\alpha]_D^{25} + 11.8$ (c 1.33, CHCl_3).

IR (ATR): 3122, 1745, 1617, 1349, 1294, 1235, 1162, 1077, 1059, 943, 916, 902, 858, 815, 757, 709, 699, 659 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3), 4.85 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, CHCH_3), 5.04 (s, 2 H, OCH_2), 5.10 (s, 1 H, 3-H), 7.31–7.43 (m, 5 H, ar-CH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (5-Me), 74.3 (OCH_2), 75.4 (C5), 89.0 (C3), 127.8, 128.7, 128.9 (ar-CH), 133.8 (ar-Cq), 172.3 (C2), 182.0 (C4).

HRMS: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_5$: 205.08592; found: 205.08575.

(R)-4-Hydroxy 5-methylfuran-2(5H)-one (8)

Compound **7** (2.03 g, 9.94 mmol) was dissolved in MeOH (50 mL), 5% Pd on charcoal (102 mg) was added, and the resulting mixture was purged with hydrogen gas and kept under an atmosphere (1 bar) of this for 1.5 h while stirring. After filtration over a pad of celite, the solvent was removed in vacuo to leave yellow solid **8** (1.12 g, 99%) as a 85:15 mixture of enol and diketo tautomers; mp 107 $^\circ\text{C}$ [lit.³⁰ 118 $^\circ\text{C}$ for *enantiomer* of unspecified enol/diketo ratio]; R_f 0.38 tailing (acetone/ CH_2Cl_2 , 1:1); $[\alpha]_D^{25} + 10.8$ (c 1.22, MeOH) [lit.³⁰ +20.4 (c 1.22, MeOH) for *enantiomer* of unspecified enol/diketo ratio].

IR (ATR): 2940, 2689, 1704, 1587, 1235, 1163 1074, 1046, 960, 905, 807 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): *enol*: δ = 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, CH_3), 4.86 (q, J = 6.2 Hz, 1 H, CHCH_3), 4.91 (s, 1 H, 3-H), 11.14 (s, 1 H, OH). *Diketo*: 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, CH_3), 3.27–3.34 (m, 2 H, CH_2), 4.91 (q, J = 6.2 Hz, 1 H, CHCH_3).

^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 18.1 (CH_3), 75.9 (C5), 89.0 (C3), 168.4 (C4), 182.9 (C2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 114 (14) [M^+], 86 (14), 43 (100).

Dimethyl fumarate (11)

A mixture of fumaric acid **10** (5.0 g, 43.08 mmol), MeOH (70 mL), and H_2SO_4 (1.72 mL, 32.31 mmol) was stirred and heated under reflux for 2 h, then cooled to r.t., and neutralized with 10% aq Na_2CO_3 solution. The precipitate was filtered off to yield **11** (5.24 g, 85%) as a white solid; mp 102 $^\circ\text{C}$ [lit.²⁵ 102 $^\circ\text{C}$]; R_f 0.37 (hexanes/EtOAc, 95:5).

IR (ATR): 3077, 2964, 1706, 1439, 1295, 1154, 990, 881, 774, 672 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.80 (s, 6 H, OCH_3), 6.86 (s, 2 H, CH).

^{13}C NMR (75.5 Hz, CDCl_3): δ = 52.5 (OCH_3), 133.7 (CH), 165.5 (CO).

Di-tert-butyl fumarate (12)

A mixture of *t*-BuOH (1.30 mL) and THF (20 mL) was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and treated first dropwise with BuLi (5.55 mL, 13.88 mmol), and after 15 min with **11** (1.00 g, 6.94 mmol). Stirring was continued for 1 h at 0 $^\circ\text{C}$ and then another hour at r.t. The reaction was quenched with NH_4Cl and extracted with EtOAc (3×50 mL). The organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and purified by column chromatography (silica gel 60; hexanes/EtOAc, 19:1) to yield **12** (886 mg, 3.88 mmol) as a white solid; mp 69 $^\circ\text{C}$ [lit.²⁶ 69 $^\circ\text{C}$]; R_f 0.88 (hexanes/EtOAc, 8:1).

IR (ATR): 2982, 2940, 1703, 1368, 1138, 974, 846, 777, 767, 673 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (s, 18 H, CH_3), 6.67 (s, 2 H, CH).

^{13}C NMR (75.5 Hz, CDCl_3): δ = 28.1 (CH_3), 81.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 134.7 (CH), 164.7 (CO).

HRMS: m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 251.12521; found: 251.12538.

Di-tert-butyl tartrate (13)

A solution of **12** (5.15 g, 22.55 mmol) in *t*-BuOH (100 mL) was treated with a solution of KMnO_4 (5.35 g, 33.83 mmol) in H_2O (100 mL). The mixture was stirred for 30 min and then extracted with diethyl ether (3×100 mL). The organic phases were washed three times with H_2O (3×60 mL), dried over MgSO_4 and diluted with *n*-hexane to precipitate **13** (2.74 g, 10.45 mmol) as colourless needles; mp 83 $^\circ\text{C}$ [lit.²⁷ 84–85 $^\circ\text{C}$]; R_f 0.49 (hexanes/EtOAc, 5:1).

IR (ATR): 3481, 2975, 1731, 1367, 1248, 1091, 853, 755, 603 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (s, 18 H, CH_3), 3.08 (d, J = 7.0 Hz, 2 H, CHOH), 4.37 (d, J = 7.0 Hz, 2 H, OH).

^{13}C NMR (75.5 Hz, CDCl_3): δ = 28.1 (CH_3), 72.5 (CH), 83.6 (CCH_3), 171.1 (CO).

HRMS: m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$: 285.13086; found: 285.13043.

tert-Butyl 2-oxoacetate (14)

A mixture of **13** (147 mg, 0.56 mmol), THF (6 mL), and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (274 mg, 0.62 mmol) was stirred at r.t. for 30 min. The reaction mixture was passed through a syringe filter and the filtrate was used right away for the next reaction step without further purification; R_f 0.28 (hexanes/EtOAc, 3:1).^{31,32}

(R)-3-[3'-(*t*-Butoxycarbonyl)prop-(2'*E*-enoyl)]-5-methyltetronic acid (15)

A boiling solution of tetronic acid **8** (277 mg, 2.43 mmol) in THF (20 mL) was slowly treated over 20 min with a solution of Ph_3PCCO (733 mg, 2.43 mmol) in the same solvent (7 mL). Heating was continued for a further 14 h, then *t*-BuOK (269 mg, 2.40 mmol) was added and heating under reflux was continued for 30 min. *tert*-Butyl glyoxylate **14** (236 mg; 1.441 mmol), as obtained from the Criegee cleavage of **13**, was added dropwise with a syringe and the reaction mixture was stirred until completeness was indicated by ^{31}P NMR spectra (ca. 2 h). The reaction was quenched with KHSO_4 and the solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (60 mL) and the pH was set to 8.5 with aq NaHCO_3 to allow for the tetronate salt to accumulate in the water layer. After separation of the phases the aqueous one was acidified with 1 M HCl to liberate the tetronic acid which was extracted with several portions of diethyl ether (70 mL). These extracts were dried with MgSO_4 and concentrated in vacuum to afford **15** (524 mg, 82%) as a yellow

solid 1:1-mixture of diketo and enol tautomers; mp 80 °C; R_f 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1); $[\alpha]_D^{25} +11.5$ (c 1.0, MeOH).

IR (ATR): 3090, 3057, 2988, 2940, 1761, 1670, 1652, 1571, 1390, 1369, 1311, 1154, 1087, 1051, 1026, 1000, 810, 690, 599 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): *diketone*: δ = 1.53 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, CHCH_3), 4.77 (q, J = 6.8 Hz, 1 H, CHCH_3), 7.00 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, CHCOO), 7.94 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, CHCHCOO). *Enol*: δ = 1.53 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, CHCH_3), 4.85 (q, J = 7.2 Hz, 1 H, CHCH_3), 7.02 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CHCHOO), 7.95 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CHCHCOO).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): *diketone*: δ = 16.7 (5-Me), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.1 (C5), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 98.0 (C3), 130.3 ($=\text{CHCO}_2$), 136.4 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2$), 163.3 ($=\text{CHCO}_2$), 174.0 (COH), 175.3 (C2), 194.5 (C4). *Enol*: δ = 16.7 (5-Me), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 77.8 (C5), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 99.9 (C3), 130.7 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2$), 136.9 ($=\text{CHCO}_2$), 166.5 ($=\text{CHCO}_2$), 175.3 (C2), 177.8 (COC), 203.6 (C4).

HRMS: m/z [M + Na]⁺ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$: 291.08391; found: 291.08352.

(R)-3-[3'-(*t*-Butoxycarbonyl)propanoyl]-5-methyltetrionic acid (16)

Compound **15** (832 mg, 3.10 mmol) was dissolved in dry EtOAc (30 mL), 5 % Pd on charcoal (42 mg) was added, and the resulting mixture was purged with hydrogen gas and kept under an atmosphere (1 bar) of this for 30 min while stirring. After filtration over a pad of celite, the solvent was removed in vacuo to leave a yellow oil of **16** (778 mg, 93%); R_f 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1); $[\alpha]_D^{25} +6.3$ (c 1.0, MeOH).

IR (ATR): 2980, 1762, 1726, 1653, 1599, 1366, 1236, 1148, 1047, 1005, 845 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CHCH_3), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, CH_2CO_2), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CO}_2$), 4.88 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, CHCH_3), 11.78 (*broad s*, 1 H, OH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 17.1 (5-Me), 28.1 ($(\text{CH}_3)_3$), 29.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CO}_2$), 32.6 (CH_2CO_2), 75.2 (C5), 81.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 100.7 (C3), 167.8 (CH_2CO_2), 171.2 (C2), 196.7 ($3\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2$), 198.1 (C4).

HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$: 293.09956; found: 293.09877.

(R)-(-)-Carolinic acid ((R)-3)

A solution of ester **16** (176 mg, 0.65 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was cooled to 0 °C and treated with TFA (1.3 mL). After stirring for 6 h the solvent was removed at 0 °C in vacuo to leave (R)-(-)-carolinic **3** acid as a light yellow solid (131 mg, 94%). The product was recrystallised from acetonitrile to afford white crystals; mp 141 °C (lit.¹⁵ 141–142 °C); R_f 0.20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1); $[\alpha]_D^{25} +23$ / $[\alpha]_D^{25} +53$ (c 0.33, H_2O) [lit.⁹ $[\alpha]_{5461} +60$ (c 0.33, H_2O)].

IR (ATR): 3279, 2443, 1745, 1729, 1652, 1594, 1374, 1229, 1158, 1056, 1021, 954, 825, 793, 771, 671, 588 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 5-Me), 2.43 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 4.81 (q, J = 6.8 Hz, 1 H, 5-H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 17.5 (5-Me), 27.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 35.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 74.1 (C5), 98.9 (C3), 170.4 (C2), 174.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 190.5 ($3\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2$), 193.0 (C4).

HRMS: m/z [M-H]⁻ calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_6$: 213.03936; found: 213.03999.

Acknowledgement

We thank Prof. Dr. Ursula Bilitewski and Sonja M. Höhmann (Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany) for preliminary antibacterial tests.

Supporting Information

YES (this text will be updated with links prior to publication)

Primary Data

NO (this text will be deleted prior to publication)

References

- (1) Haynes, L. J.; Plimmer, J. R. Q. *Rev. Chem. Soc.* **1960**, *14*, 292.
- (2) Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, *36*, 35.
- (3) Zografos, A. L.; Georgiadis, D. *Synthesis* **2006**, 3157.
- (4) Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203.
- (5) Georgiadis, D. *Tetronic Acids*, In *Natural Lactones and Lactams* (ed. Janecki, T.); Wiley-VCH Verlag: Weinheim, Germany, **2013**. Doi: 10.1002/9783527666911.ch1.
- (6) Demarcay, E. *Ann. Chim. Phys.* **1880**, *20*, 422.
- (7) Wolff, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1896**, *291*, 226.
- (8) Benary, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1907**, 1079.
- (9) (a) Clutterbuck, P. W.; Haworth, W. N.; Raistrick, H.; Smith, G.; Stacey, M. *Biochem. J.* **1934**, *28*, 94. (b) Clutterbuck, P. W.; Raistrick, H.; Reuter, F. *Biochem. J.* **1935**, *29* (2), 300.
- (10) for syntheses of carlosic acid see: (a) Bloomer, J. L.; Kappler, F. E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 113. (b) Svendsen, A.; Boll, P. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1927. (c) Svendsen, A.; Boll, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2821. (d) Booth, P. M.; Fox, C. M. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5143. (e) Booth, P. M.; Fox, C. M. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 121. (f) Mitsos, C. A.; Zografos, A. L.; Igglessi-Markopoulou, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5852. (g) Schobert, R.; Jagusch, C. *Synthesis* **2005**, *14*, 2421.
- (11) for a structural elucidation of carolic acid see: Simonsen, O.; Reffstrup, T.; Boll, P. M. *Tetrahedron* **1979**, *36*, 795.
- (12) for the biosynthesis of **1** and **2** see also: Bentley, R.; Bhate, D. S.; Keil, J. G. *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, 859.
- (13) Boll, P. M.; Sorensen, E.; Balieu, E. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 3251.
- (14) (a) Haynes, L. J.; Plimmer, J. R.; Stanners, A. H. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4661. (b) Haynes, L. J.; Plimmer, J. R. *Chem. Ind.* **1954**, 37, 1147.
- (15) Svendsen, A.; Boll, P. M. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4251.
- (16) Ley, S. V.; Trudell, M. L.; Wadsworth, D. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8285.
- (17) Bestmann, H. J.; Sandmeier, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634.
- (18) (a) Löffler, J.; Schobert, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2799. (b) Schobert, R.; Gordon, G. J. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1181. (c) Schobert, R.; Boeckman Jr., R. K.; Pero, J. E. *Org. Syntheses* **2005**, *82*, 140.
- (19) Jones, R. C. F.; Begley, M. J.; Peterson, G. E.; Sumaria, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1959.
- (20) Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368.
- (21) Sengoku, T.; Wierzejska, J.; Takahashi, M.; Yoda, H. *Synlett* **2010**, 2944.
- (22) Jeong, Y.-C.; Moloney, M. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342.
- (23) Schobert, R.; Siegfried, S.; Nieuwenhuysen, M.; Milius, W.; Hampel, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1723.
- (24) (a) Schlenk, A.; Diestel, R.; Sasse, F.; Schobert, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599. (b) Harras, M.; Bauer, T.; Kempe, R.; Schobert, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3677.
- (25) Tapaswi, P. K.; Choi, M.-C.; Jung, Y. S.; Cho, H. J.; Seo, D. J.; Ha, C.-S. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2014**, *52*, 2316.
- (26) Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810.
- (27) Blake, J.; Tretter, J. R.; Juhasz, G. J.; Bonthron, W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1966**, 4061.
- (28) Shin, I.; Lee, J.; Jung, M.; Lee, W.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7667.
- (29) Zhu, S.-F.; Chen C.; Cai Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 932.
- (30) Schobert, R.; Stehle, R.; Walter, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9401.
- (31) for a synthesis of **14** by means of periodate see: Våbø, J.; Brisander, M.; Lejon, T.; Luthman, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9186.

Synthesis

Paper

(32) for a synthesis of **14** via ozonolysis see: Bishop, J. E; O'Connell J.

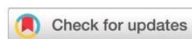
F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5079.

7.2 Synthesis of the fungus metabolite cladosin C

Organic & Biomolecular Chemistry



PAPER



Synthesis of the fungus metabolite cladosin C†

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 7672

David Linder and Rainer Schobert*

Received 20th July 2017,
Accepted 25th August 2017

DOI: 10.1039/c7ob01795b

rsc.li/obc

Cladosin C is one of the few known enaminotetramic acids, isolated from extracts of the deep sea fungus *Cladosporium sphaerospermum*. It was synthesised in ten steps and 14% overall yield by a late-stage amination of the corresponding 3-acyltetramic acid. This was obtained by a Dieckmann condensation of an *N*-β-ketoacylaminoester derived from dehydrovalinate and the thioester-terminated side chain containing the stereogenic centre which stemmed from poly-(*R*)-3-hydroxybutyrate.

Introduction

The cladosins A–D (1–4) (Fig. 1) were isolated as mixtures of two geometric isomers from the deep sea derived fungus *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3 and structurally characterised by D. Li *et al.* in 2013.¹ They are distinguished by their 3-enamino side chains and their biosynthetic derivation from valine, two features quite rare for naturally occurring tetramic acids.² Synthetic 3-enaminotetramic acids were recently shown by Moloney *et al.* to have a different mode of antibacterial action to the more common analogous 3-acyltetramic

acids.³ Also, their bioactivity appears to be less pronounced than that of the far better investigated⁴ 3-acyl congeners. Of the cladosins A–D, only cladosin C (3) showed moderate bioactivity, namely an anti-influenza A H1N1 virus effect.¹ Here, we report a short first synthesis of cladosin C.

Results and discussion

Fig. 2 shows our retrosynthetic approach. Cladosin C was to be prepared by a late-stage amination of the corresponding 3-acyltetramic acid 5 which in turn should be obtainable by a Dieckmann condensation of the *N*-(β-ketoacyl)amino ester 6. The latter was thought to be accessible by aminolysis of the thioester-terminated side chain 7 with amino ester 8 according to Ley *et al.*⁵

The β-ketothioester 7 was prepared in six steps. The cheap, commercially available poly-(*R*)-3-hydroxybutyrate (9) was depolymerised to give ethyl ester *R*-10 in 81% yield (Scheme 1).

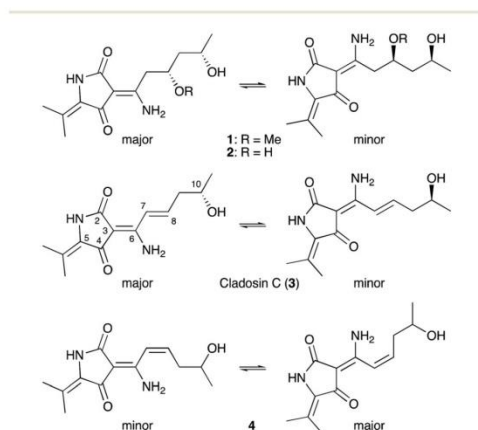


Fig. 1 Structures of cladosins A–D (1–4).

Department of Chemistry, University Bayreuth, Universitätsstr. 30, D-95440 Bayreuth, Germany. E-mail: Rainer.Schobert@uni-bayreuth.de

† Electronic supplementary information (ESI) available: ¹H and ¹³C NMR spectra of new compounds. See DOI: 10.1039/c7ob01795b

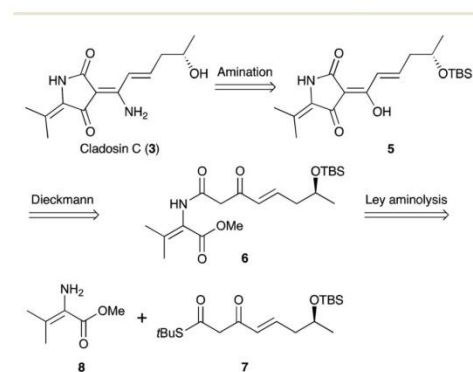


Fig. 2 Retrosynthetic approach to cladosin C (3).



The *N*-acylation of **8** with thioester **7** in the presence of $\text{Ag}_2\text{O}\cdot\text{CCl}_3\text{F}_3$ according to Ley *et al.*⁵ afforded the *N*-(β -ketoacyl) amino ester **6** in 89% yield when carried out under strict exclusion of moisture (Scheme 3). The Dieckmann cyclisation of **6** was carried out with five equivalents of NaOMe in methanol under reflux for one hour to give the corresponding pure



3-acyltetramic acid **5** in 99% yield without further purification. Its conversion into the desired enamine turned out to be far from straightforward. Treatment of **5** with NH_4OH according to Beyer *et al.*¹¹ gave very little product, while its reaction with HMDS failed completely even after three days refluxing in dichloroethane. However, reaction of **5** with 2,4-dimethoxybenzylamine (DMB- NH_2) afforded the DMB-enamine tetramic acid **19** in 40% yield. Moloney *et al.*¹² also showed that the yield of reactions of 3-acyltetramic acids with alkyl amines may vary from 25% to 95%. A simultaneous deprotection of hydroxy and amino groups of **19** with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ 9:1 eventually afforded cladosin **3** in 77% yield as a 2:1 mixture of 3*E*- and 3*Z*-isomers.

The marine fungus metabolite cladodin C (**3**) was synthesised in ten steps (longest linear sequence) starting from cheap, commercially available compounds. The synthetic approach should be applicable also to other 3-enaminotetramic acids.

Three details of this synthesis are remarkable and probably of a general nature. The *N*-chlorination of methyl valinate was

possible only after a preceding Boc protection and only with $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ in the presence of Al_2O_3 , however in high yield and under mild conditions. The Dieckmann cyclisation proceeded quantitatively since an excess of base and heating could be applied because of the absence of an acidic H-atom at C5 of the 3-acyltetramic acid **5**. Finally, its amination with DMB-NH_2 , although of moderate yield in this particular case, took place under mild and water-free conditions and offers various debenzoylation options.

Experimental section

General information

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 (300 MHz) or on a Bruker Avance DRX-500 spectrometer (500 MHz, with cryoprobe). Chemical shifts are given in parts per million using the residual solvent peak as an internal standard. Coupling constants (J) are quoted in Hz. Abbreviations for the multiplicity used: s singlet, d doublet, t triplet, q quartet, sx sextet, and m multiplet. Mass spectra were measured with a Varian MAT 8500 (EI, 70 eV). High resolution mass spectra were obtained with a UPLC/Orbitrap MS system in ESI mode. IR spectra were recorded with an FT-IR spectrophotometer equipped with an ATR unit. Optical rotations were measured at 589 nm (Na-D line) on a PerkinElmer 241 Polarimeter; $[\alpha]_D$ values are given in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$. For chromatography silica gel 60 (230–400 mesh) and RP-silica gel C 18 endcapped polygorep 100–50 were used. All reagents were purchased from commercial sources and were used without further purification. Reactions were routinely carried out under an atmosphere of dry argon unless stated otherwise. All glassware was flame-dried before use. Analytical TLC was carried out using Merck silica gel 60GF₂₅₄ pre-coated aluminium-backed plates or Merck 60RP-18 F₂₅₄ foil plates.

Ethyl (R)-3-hydroxybutyrate (R-10). A suspension of poly-(R)-3-hydroxybutyrate (**9**) (6.0 g, 79.7 mmol, 1 equiv.) in 1,2-dichloroethane (60 mL) was treated with H_2SO_4 (1.3 mL, 23.9 mmol, 0.3 equiv.) and ethanol p.a. (20 mL) and stirred for 75 h at reflux. After adding brine (70 mL) the mixture was stirred for a further 10 min and then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, aqueous NaHCO_3 solution, and a second time with brine. After drying over MgSO_4 the solvent was removed under reduced pressure to give **R-10** (8.52 g, 81%) as a light orange oil. $R_f = 0.30$ (*n*-hexane/ethyl acetate 2:1); $[\alpha]_D^{25} -36.9$ (*c* 1.0 in CHCl_3) (lit⁶ $[\alpha]_D -44.5$ (*c* 1.0 in CHCl_3)); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 3340, 2978, 1732, 1373, 1296, 1178, 1116, 1068, 1027, 947, 845, 593; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, CHCH_3), 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 2.35 (1H, dd, $J = 16.2, 8.3$ Hz, OCOCH), 2.40 (1H, dd, $J = 16.2, 4.3$ Hz, OCOCH), 3.23 (1H, br. s, OH), 4.08 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 4.02–4.16 (1H, m, CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (CH_2CH_3), 22.4 (CHCH_3), 42.8 (CH_2CH), 60.4 (CH_2CH_3), 64.0 (CH), 172.5 (CO); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3$ 133.08592, found 133.08596.

Ethyl (R)-3-mesyloxybutyrate (11). Ester **R-10** (2.0 g, 15.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL), cooled to 0 °C and MsCl (1.41 mL, 18.16 mmol, 1.2 equiv.) and NEt_3 (2.52 mL, 18.16 mmol, 1.2 equiv.) were added dropwise *via* a syringe. The reaction was stirred for 2 h and slowly warmed up to room temperature. The suspension was filtered over Celite and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The residue was desolved in Et_2O (50 mL) and filtered a second time over Celite. After removing the solvent under reduced pressure, **11** (3.14 g, 99%) was obtained as a colourless oil. $R_f = 0.39$ (*n*-hexane/ EtOAc 2:1); $[\alpha]_D^{25} -26.0$ (*c* 1.0 in CHCl_3) (lit¹³ $[\alpha]_D -32.1$ (*c* 1.0 in CHCl_3)); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 2984, 1731, 1346, 1300, 1194, 1170, 1105, 1028, 974, 914, 895, 795, 730; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.46 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, CHCH_3), 2.53 (1H, dd, $J = 16.4, 4.6$ Hz, OCOCH), 2.73 (1H, dd, $J = 16.4, 8.7$ Hz, OCOCH), 2.99 (3H, s, SCH_3), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 5.15–5.03 (1H, m, CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (CH_2CH_3), 21.2 (CHCH_3), 38.0 (SCH_3), 41.0 (CH_2CH), 60.7 (CH_2CH_3), 75.8 (CH), 169.5 (CO); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$ 233.04542, found 233.04500.

Ethyl (S)-3-hydroxybutyrate (S-10). Mesylate **11** (12.61 g, 60.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved in H_2O (120 mL) and CaCO_3 (3.30 g, 33.0 mmol, 0.55 equiv.) was added. After stirring at 80 °C for 3 h the mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the volatiles under reduced pressure **S-10** (6.51 g, 82%) was obtained as a colourless oil. $R_f = 0.34$ (*n*-hexane/ EtOAc 2:1); $[\alpha]_D^{25} +33.1$ (*c* 3.0 in CHCl_3) (lit¹⁴ $[\alpha]_D^{25} +32.8$ (*c* 3.0 in CHCl_3)); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 3428, 2979, 1731, 1373, 1296, 1176, 1116, 1067, 1028, 948, 845, 594, 563; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3), 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 2.35 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, CH_2CH), 2.37 (1H, d, $J = 1.3$, CH_2CH), 3.22 (1H, br. s, OH), 4.08 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 4.01–4.17 (1H, m, CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1 (CH_2CH_3), 22.4 (CHCH_3), 42.8 (CH_2CH), 60.5 (CH_2CH_3), 64.1 (CH), 172.5 (CO); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3$ 133.08592, found 133.08589.

Ethyl (S)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)butyrate (12). A solution of **S-10** (6.13 g, 46.4 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (120 mL) was cooled to 0 °C and treated with imidazole (3.79 g, 55.7 mmol, 1.2 equiv.) and TBSCl (7.69 g, 51.0 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h and then quenched with NaHCO_3 and washed with H_2O and brine. The aqueous layer was reextracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography, eluting with *n*-hexane/ethyl acetate 8:1, to give **12** (10.28 g, 90%) as a colourless oil. $R_f = 0.49$ (*n*-hexane/ethyl acetate 19:1); $[\alpha]_D^{25} +24.6$ (*c* 1.0 in CHCl_3) (lit¹⁵ $[\alpha]_D^{25} +24.1$ (*c* 1.0 in CHCl_3)); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 2931, 2858, 1737, 1473, 1376, 1254, 1182, 1081, 1001, 831, 809, 774, 659; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (3H, s, SiCH_3), 0.06 (3H, s, SiCH_3), 0.86 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.19 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 2.36 (1H, dd, $J = 14.4, 5.3$ Hz, OCOCH), 2.46 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, OCOCH), 4.17–4.06 (2H, m, CH_2CH_3),

4.31–4.24 (1H, m, CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ –5.0 (SiCH_3), –4.4 (SiCH_3), 14.3 (CH_2CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 (CHCH_3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 45.1 (CH_2CH), 60.4 (CH_2CH_3), 65.9 (CH), 171.8 (CO); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ 247.17240, found 247.17202.

(S)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)butanal (13). A solution of 12 (4.0 g, 16.23 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 was cooled to -78°C and slowly treated with DIBAL-H (17.86 mL, 1 M in Hexan, 1.1 equiv.) by means of a syringe pump over a 90 min period. After this time the reaction was stirred for a further 30 min, treated with methanol (5 mL) and stirred another 15 min. After warming up to room temperature Rochelle salt (40 mg) was added and the mixture was allowed to stir another 20 min. The turbid reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with H_2O and brine and dried over MgSO_4 . After the solvent had been removed under reduced pressure product 13 (3.12 g, 95%) was obtained as a colourless oil. R_f = 0.70 (*n*-hexane/ethyl acetate 9:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.7$ (*c* 1.0 in CHCl_3) (lit¹⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +14$ (*c* 1.0 in CHCl_3)); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 2931, 2858, 1728, 1264, 1098, 1026, 833, 774, 680, 560; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.87 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (3H, d, J = 6.0 Hz, CHCH_3), 2.46 (1H, ddd, J = 15.8, 5.1, 2.2 Hz, OHCHCH), 2.55 (1H, ddd, J = 15.8, 7.1, 2.8 Hz, OHCHCH), 4.39–4.32 (1H, m, CH), 9.80 (1H, dd, J = 2.8, 2.2 Hz, CHO); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ –5.1 (SiCH_3), –4.5 (SiCH_3), 17.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.1 (CHCH_3), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.9 (OHCHCH_2), 64.6 (CH), 202.3 ($\text{C}=\text{O}$); MS: m/z (%) = 202 (2) $[\text{M}]^+$, 185 (9), 159 (100) $[\text{C}_8\text{H}_{19}\text{OSi}]^+$, 145 (79) $[\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si}]^+$, 119 (51), 101 (47), 75 (94) $[\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}]^+$, 73 (55) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 57 (40), 41 (20).

Methyl *L*-N-(*t*-butyloxocarbonyl)valinate (16). To a suspension of *L*-valine (15.0 g, 0.128 mol, 1 equiv.) in methanol SOCl_2 (9.29 mL, 0.13 mmol, 1 equiv.) was slowly added at 0°C . Stirring was continued for 1 h at room temperature and then for another 22 h at boiling temperature. The solvent was reduced under vacuum to afford the methyl valinate hydrochloride as a white solid which was taken up in CH_2Cl_2 (120 mL) and treated at 0°C with NEt_3 (34.9 mL, 0.25 mmol, 2 equiv.) and Boc_2O (30.3 g, 0.14 mmol, 1.1 equiv.) and stirred for 17 h at room temperature. Water (100 mL) was added and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 . To remove residual NEt_3 the organic layers were washed with 1 M citric acid and dried over MgSO_4 . All volatiles were removed under vacuum to obtain product 16 (29.0 g, 98%) as a colourless oil. R_f = 0.57 (*n*-hexane/ethyl acetate 4:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10.6$ (*c* 1.0 in CHCl_3) (lit¹⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +15.9$ (*c* 1.0 in CHCl_3)); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 3377, 2967, 1744, 1710, 1499, 1366, 1156, 1015, 779; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (3H, d, J = 6.6 Hz, CHCH_3), 0.86 (3H, d, J = 6.6 Hz, CHCH_3), 1.35 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.12–1.92 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.64 (3H, s, OCH_3), 4.17–4.08 (1H, m, NCH), 5.03 (1H, br. d, J = 7.7 Hz, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 17.7 (CHCH_3), 18.9 (CHCH_3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 51.8 (OCH_3), 58.4 (NHCH), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.7 (NCO), 172.9 (CO_2CH_3); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ 254.13594, found 254.13628.

Methyl *L*-N-chloro-N-(*t*-butyloxocarbonyl)valinate (17). $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ (12.56 g, 87.8 mmol, 3 equiv.) and Al_2O_3 (87.9 g, Brockmann V) were suspended in CH_2Cl_2 and 16 (6.77 g, 29.3 mmol, 1 equiv.) was added. The suspension was stirred for 16 h at 40°C . The reaction mixture was filtered over Celite and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford product 17 (66.4 g, 86%) as a colourless oil. R_f = 0.66 (*n*-hexane/ethyl acetate 4:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -71.5$ (*c* 1.0 in CHCl_3); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 2978, 1746, 1705, 1369, 1280, 1254, 1203, 1157, 1131, 1008, 848, 750; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz, CHCH_3), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz, CHCH_3), 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.38–2.24 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.69 (3H, s, OCH_3), 4.40 (1H, d, J = 10.0 Hz, NHCH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.0 (CHCH_3), 19.6 (CHCH_3), 27.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.0 (OCH_3), 68.0 (NCH), 83.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 154.7 (NCO), 169.9 (CO_2CH_3); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{Na}$ 288.09731, found 288.09672.

Methyl N-(*t*-butyloxocarbonyl)dehydrovalinate (18). A solution of 17 (885 mg, 3.33 mmol, 1 equiv.) in Et_2O (30 mL) was treated with DBU (547 μL , 3.66 mmol, 1.1 equiv.) and stirred at room temperature for 3 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography, eluting with *n*-hexane/ethyl acetate 2:1, to give 18 (742 mg, 97%) as a white solid of m.p. 81°C . R_f = 0.37 (*n*-hexane/ethyl acetate 5:1); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 3351, 1705, 1497, 1315, 1258, 1226, 1160, 1092, 1054, 756, 574; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.85 (3H, s, $=\text{CCH}_3$), 2.10 (3H, s, $=\text{CCH}_3$), 3.73 (3H, s, OCH_3), 5.77 (1H, br. s, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.2 ($=\text{CCH}_3$), 22.4 ($=\text{CCH}_3$), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.8 (OCH_3), 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.5 ($\text{NC}=\text{C}$), 145.0 ($\text{NC}=\text{C}$), 154.1 (NCO), 165.6 (CO_2CH_3); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ 252.12063, found 252.12028.

Dehydrovaline methyl ester hydrochloride ($8 \times \text{HCl}$). Acetyl chloride (9.3 mL, 0.13 mol, 30 equiv.) and dry methanol (5.6 mL, 0.13 mol, 30 equiv.) were carefully added to dioxane at 0°C and stirred for 5 min. Then carbamate 18 (1.00 g, 4.36 mmol, 1 equiv.) was added in one portion and the resulting mixture was stirred for a further 90 min. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford $8 \times \text{HCl}$ (715 mg, 99%) as colourless crystals of m.p. $115\text{--}120^\circ\text{C}$. IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 2980, 2785, 2594, 1986, 1729, 1622, 1436, 1304, 1228, 1146, 1126, 1043, 877, 770, 617; ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 2.02 (3H, s, CCH_3), 2.25 (3H, s, CCH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 21.6 (CCH_3), 22.0 (CCH_3), 53.0 (OCH_3), 114.8 ($\text{NC}=\text{C}$), 152.8 ($\text{NC}=\text{C}$), 164.1 (CO_2CH_3); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 130.08626, found 130.08632.

***S*-*t*-Butyl (*S*,*E*)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-oct-4-enthiolate (7).** A solution of *S*-*t*-butyl 4-diethylphosphonio-3-oxobutanethioate **14**⁵ (2.87 g, 9.3 mmol, 1.4 equiv.) in THF (90 mL) was cooled to -78°C and slowly treated with *n*-butyl lithium (7.41 mL, 18.5 mmol, 2.5 M in hexane, 2.8 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 min and then treated with aldehyde 13 (1.34 g, 6.6 mmol, 1 equiv.). After 3 h the reaction was quenched with NH_4Cl , extracted with Et_2O and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to

leave 7 (2.18 g, 92%) as a red oil and as a 4 : 1 mixture of enol and keto tautomers. R_f = 0.26 (ketone), 0.41 (enol) (*n*-hexane/Et₂O 98 : 2); $[\alpha]_D^{25}$ +7.4 (*c* 1.0 in CHCl₃); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) 2957, 2928, 2858, 1656, 1583, 1364, 1255, 1075, 1002, 968, 832, 773; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ enol: 0.03 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.15 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, CHCH₃), 1.52 (9H, s, SC(CH₃)₃), 2.24–2.35 (2H, m, C=CHCH₂), 3.89 (1H, s, *J* = 6.1 Hz, CHOSi), 5.35 (1H, s, COCHCOH), 5.70 (1H, dd, *J* = 15.4, 1.5 Hz, CH=CH), 6.68 (1H, dt, *J* = 15.4, 7.6 Hz, CH=CH), 12.56 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, OH); ketone: 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.16 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, CHCH₃), 1.55 (9H, s, SC(CH₃)₃), 2.31–2.38 (2H, m, C=CHCH₂), 3.92–3.98 (1H, m, CHOSi), 5.31 (2H, s, COCH₂CO), 5.62 (1H, dd, *J* = 12.1, 1.8 Hz, CH=CH), 6.91 (1H, dt, *J* = 15.9, 7.5 Hz, CH=CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ enol: –4.8 (SiCH₃), –4.6 (SiCH₃), 24.0 (CHCH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 29.9 (SiC(CH₃)₃), 30.3 (SC(CH₃)₃), 43.2 (CH=CHCH₂), 48.4 (SC(CH₃)₃), 68.1 (CHOSi), 100.6 (COCHCOH), 126.3 (CH=CHCH₂), 139.4 (CH=CHCH₂), 166.6 (SCO), 196.6 (CHCOH); ketone: –4.8 (SiCH₃), –4.6 (SiCH₃), 24.0 (CHCH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 29.8 (SC(CH₃)₃), 29.9 (SiC(CH₃)₃), 42.9 (CH=CHCH₂), 48.9, (SC(CH₃)₃), 56.0 (COCHCOH), 67.6 (CHOSi), 131.6 (CH=CHCH₂), 147.3 (CH=CHCH₂), 191.6 (CHCOH), 192.6 (SCO); HRMS (ESI) *m/z* [*M* + Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₄O₃NaSi 381.18901, found 381.18832.

Methyl (S,E)-N-[7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-oct-4-en-1-yl]dehydrovalinate (6). A suspension of dehydrovaline methyl ester hydrochloride (8 × HCl) (2.0 g, 12.1 mmol, 2.5 equiv.) and powdered 4 Å molecular sieve in THF (130 mL) was cooled to 0 °C and treated first with NEt₃ (1.74 mL, 12.6 mmol, 2.6 equiv.) and after stirring for 5 min with β-ketothioester 7 (1.73 g, 4.84 mmol, 1 equiv.). The reaction flask was wrapped in light-tight foil and then silver trifluoroacetate (2.14 g, 9.7 mmol, 2.0 equiv.) was added in one portion. After 3 h the reaction mixture was filtered over Celite and the residue was washed with CH₂Cl₂. The solvent was evaporated *in vacuo* and the remainder was purified by column chromatography, eluting with *n*-hexane/ethyl acetate 9 : 1, to leave 6 (1.71 g, 89%) as a white solid of m.p. 81 °C with a ratio ketone/enol of 2 : 1. R_f = 0.46 (*n*-hexane/ethyl acetate 3 : 1); $[\alpha]_D^{25}$ +3.2 (*c* 1.0 in CHCl₃); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) 3243, 2928, 2856, 1721, 1608, 1542, 1307, 1220, 1088, 831, 774; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ketone: 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.17 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CHCH₃), 1.85 (3H, s, C=CCH₃), 2.14 (3H, s, C=CCH₃), 2.36–2.40 (2H, m, C=CHCH₂), 3.63 (2H, s, COCH₂CO), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.97 (1H, q, *J* = 5.9 Hz, CHOSi), 6.18 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, CH=CHCH₂), 7.01 (1H, dt, *J* = 15.9, 7.6 Hz, CH=CHCH₂), 8.46 (1H, s, NH); enol: 0.03 (3H, s, SiCH₃), 0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.15 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, CHCH₃), 1.87 (3H, s, C=CCH₃), 2.18 (3H, s, C=CCH₃), 2.23–2.31 (2H, m, C=CHCH₂), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.90 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, CHOSi), 4.94 (1H, s, CHCOH), 5.78 (1H, d, *J* = 15.4 Hz, CH=CHCH₂), 6.31 (1H, s, NH), 6.60 (1H, dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, CH=CHCH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ketone: –4.7 (SiCH₃), –4.3 (SiCH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 21.3 (C=CH₃), 22.4

(C=CH₃), 24.0 (CHCH₃); 25.9 (SiC(CH₃)₃), 42.9 (CH=CHCH₂), 45.7 (COCH₂CO), 52.0 (OCH₃), 67.5 (CHOSi), 121.2 (NC=C), 131.9 (CH=CHCH₂), 144.5 (NC=C), 148.1 (CH=CHCH₂), 164.5 (COOCH₃), 165.2 (NCO), 195.7 (COCH₂CO); enol: –4.7 (SiCH₃), –4.3 (SiCH₃), 21.3 (C=CH₃), 22.4 (C=CH₃), 24.0 (CHCH₃); 25.9 (SiC(CH₃)₃), 39.7 (SiC(CH₃)₃), 49.4 (CH=CHCH₂), 52.0 (OCH₃), 67.5 (CHOSi), 91.2 (COCHCOH), 121.2 (NC=C), 126.9 (CH=CHCH₂), 137.0 (CH=CHCH₂), 144.5 (NC=C), 164.5 (COOCH₃), 165.2 (NCO), 195.7 (COCH₂CO); HRMS (ESI) *m/z* [*M* + H]⁺ calcd for C₂₀H₃₂NO₃Si 398.23573, found 398.23503.

3-[(S,E)-5-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-en-1-yl]-5-(propan-2-yliden)-pyrrolidin-2,4-dione (5). A solution of β-ketoamide 6 (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in methanol (10 mL) was treated with NaOMe (68 mg, 1.26 mmol, 5 equiv.) and refluxed for 1 h. The reaction was quenched with H₂O and 10% HCl, extracted with Et₂O and washed with brine. After drying with MgSO₄ the solvent was removed under reduced pressure to afford 5 (92 mg, 99%) as a yellow oil. R_f = 0.54 (tailing) (CH₂Cl₂/methanol 95 : 5); $[\alpha]_D^{25}$ +9.4 (*c* 1.0 in methanol); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) 3195, 2955, 2930, 2858, 1694, 1646, 1583, 1374, 1252, 1128, 1088, 991, 833, 806, 773, 662; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.20 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, CHCH₃), 1.89 (3H, s, C=CCH₃), 2.25 (3H, s, C=CH₃), 2.40–2.52 (2H, m, CH=CHCH₂), 4.05 (1H, q, *J* = 6.1 Hz, CHOSi), 7.23 (2H, br. s, CH=CH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ *E*-isomer: –4.8 (SiCH₃), –4.5 (SiCH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (C=CCH₃), 21.2 (C=CCH₃), 24.0 (CHCH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 42.8 (CH=CHCH₂), 67.5 (CHOSi), 100.8 (NCOC), 122.7 (CH=CHCH₂), 125.0 (NC=C), 129.8 (NC=C), 147.0 (CH=CHCH₂), 164.5 (NCO), 172.3 (COC=CCH₃), 175.8 (C=COH); *Z*-isomer: –3.1 (SiCH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 18.9 (C=CCH₃), 21.2 (C=CCH₃), 24.0 (CHCH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 42.8 (CH=CHCH₂), 65.3 (CHOSi), 103.1 (NCOC), 123.3 (CH=CHCH₂), 126.2 (NC=C), 129.8 (NC=C), 147.6 (CH=CHCH₂), 165.7 (NCO), 171.9 (COC=CCH₃), 182.1 (C=COH); HRMS (ESI) *m/z* [*M* + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₂NO₄Si 366.20951, found 366.20935.

Cladosin C (3). Tetramic acid 5 (90 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) was dissolved in toluene (4 mL). 3 Å molecular sieve pellets and 2,4-dimethoxybenzylamine (37 μL, 0.25 mmol, 1 equiv.) were added and the mixture was refluxed for 80 min. The resulting solution was filtrated and washed with CH₂Cl₂. Upon removal of the solvent, tetramic acid 19 (50 mg, 40%) was obtained as a yellow oil. The crude product was used for the next step without further purification.

Crude compound 19 (40 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of TFA (0.2 mL) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed as an azeotrope with toluene under reduced pressure and the resulting crude product was purified by RP-column chromatography, eluting with methanol/H₂O 40 : 60, to leave cladosin C (3) (15 mg, 77%) as a pale yellow oil as a 2 : 1 mixture of 3*E*- and 3*Z*- isomers. R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/methanol 95 : 5); $[\alpha]_D^{25}$ +7.9 (*c* 0.1 in methanol) (lit¹ $[\alpha]_D^{25}$ +10.5 (*c* 0.1 in methanol)); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) 3204, 2973, 1659, 1615,

1512, 1457, 1381, 1289, 1203, 1137, 1034, 837, 801, 722, 618, 585, 557; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ *E*-isomer: 1.10 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3), 1.74 (3H, s, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 2.15 (3H, s, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 2.29–2.34 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 3.72–3.79 (1H, m, CHOH), 4.71 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, OH), 6.87–6.98 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 7.42 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 8.70 (1H, br. s, NH_2), 9.21 (1H, s, NH), 9.88 (1H, br. s, NH_2); *Z*-isomer: 1.10 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3), 1.73 (3H, s, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 2.12 (3H, s, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 2.29–2.34 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 3.72–3.79 (1H, m, CHOH), 4.71 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, OH), 6.87–6.98 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 7.42 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 8.60 (1H, br. s, NH_2), 9.25 (1H, s, NH_2), 9.39 (1H, br. s, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ *E*-isomer: 18.3 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 21.3 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 23.8 (CHCH_3), 43.3 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 66.0 (CHOH), 96.8 ($\text{C}=\text{CNH}_2$), 118.3 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 123.2 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 130.2 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 142.1 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 161.2 ($\text{C}=\text{CNH}_2$), 168.3 (NHCO), 187.2 ($\text{COC}=\text{CCH}_3$); *Z*-isomer: 18.4 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 21.2 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 23.8 (CHCH_3), 43.4 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 66.0 (CHOH), 96.5 ($\text{C}=\text{CNH}_2$), 118.6 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 123.5 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 130.8 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 142.1 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 161.4 ($\text{C}=\text{CNH}_2$), 171.6 (NHCO), 183.7 ($\text{COC}=\text{CCH}_3$); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_2$ 251.13902, found 251.13831.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

We thank Dr Ulrike Lacher (University Bayreuth) for GC-MS analyses.

Notes and references

- G. Wu, X. Sun, G. Yu, W. Wang, T. Zhu, Q. Gu and D. Li, *J. Nat. Prod.*, 2014, **77**, 270–275.
- For examples of 3-enaminotetramic acids see: (a) L. Hagmann and F. Jüttner, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6539–6542; (b) C. W. Holzapfel, R. D. Hutchison and D. C. Wilkins, *Tetrahedron*, 1970, **26**, 5239–5246.
- (a) Y.-C. Jeong, M. Anwar and M. G. Moloney, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 1901–1906; (b) S. W. B. Tan, C. L. L. Chai and M. G. Moloney, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 1711–1716.
- (a) B. J. L. Royles, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 1981–2001; (b) R. Schobert, *Naturwissenschaften*, 2007, **94**, 1–11; (c) R. Schobert and A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 4203–4221; (d) M. Petermichl and R. Schobert, *Synlett*, 2017, 654–663.
- S. V. Ley, S. C. Smith and P. R. Woodward, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 1145–1174.
- A. J. Carnell, R. Head, D. Bassett and M. Schneider, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 821–825.
- R. A. Fernandes and S. V. Mulay, *J. Org. Chem.*, 2010, **20**, 7029–7032.
- M. Petermichl, S. Loscher and R. Schobert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **34**, 10122–10125.
- O. V. Larionov, S. I. Kozhushkov and A. de Meijere, *Synthesis*, 2003, 1916–1919.
- S.-P. Lu and A. H. Lewin, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 15097–15104.
- C. Beyer, K. Woithe, B. Lüke, M. Schindler, H. Antonicek and J. Scherkenbeck, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3062–3070.
- Y.-C. Jeong, M. Anwar, Z. Bikadi, E. Hazai and M. G. Moloney, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 1008–1015.
- H. Urata, D. Goto and T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **26**, 3091–3094.
- J. S. Yadav, S. Nanda, P. T. Reddy and A. B. Rao, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3900–3903.
- R. A. Fernandes and S. V. Mulay, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 7029–7032.
- S. Wattanasereekul and M. E. Maier, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 855–861.
- J. Zheng, B. Yin, W. Huang, X. Li, H. Yao, Z. Liu, J. Zhang and S. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 5094–5097.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert für die Ermöglichung meiner Promotion an dem Lehrstuhl *Organische Chemie I* sowie für die gute Betreuung und Hilfsbereitschaft in allen fachlichen Fragen.

Danken möchte ich auch Silvia Kastner für die Erledigung sämtlicher bürokratischer Angelegenheiten, Dr. Claus Hölzel für die Unterstützung bei IT-Problemen, Dr. Thomas Schmalz bei chemischen Fragen und der Bestellung von Chemikalien und Kerstin Hannemann sowie Dr. Ulrike Lacher für alle NMR- und MS-Messungen.

Mein Dank gilt auch meinen Kollegen vom Lehrstuhl *Organische Chemie I* für die angenehme und hilfsbereite Atmosphäre. Besonderen Dank geht an meine langjährigen Laborkollegen René Schmidt und Mathias Schwedes für die harmonische Zusammenarbeit und sämtliche Gespräche wissenschaftlicher und nicht wissenschaftlicher Art.

Zudem danke ich allen meinen ehemaligen Praktikanten, welche mich mit ihrer Arbeit unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, welche immer hinter mir steht und ohne deren Unterstützung mir die gesamte Ausbildung in Bayreuth bis zum Ende der Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Ganz besonders danke ich meiner Frau Débora für die liebevolle Unterstützung, ihr jederzeitiges Verständnis und für ihre Geduld.

(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 64 Abs 1 Satz 6 BayHSchG).

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr. 4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. -vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr. 7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr. 8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

.....

Ort, Datum, Unterschrift